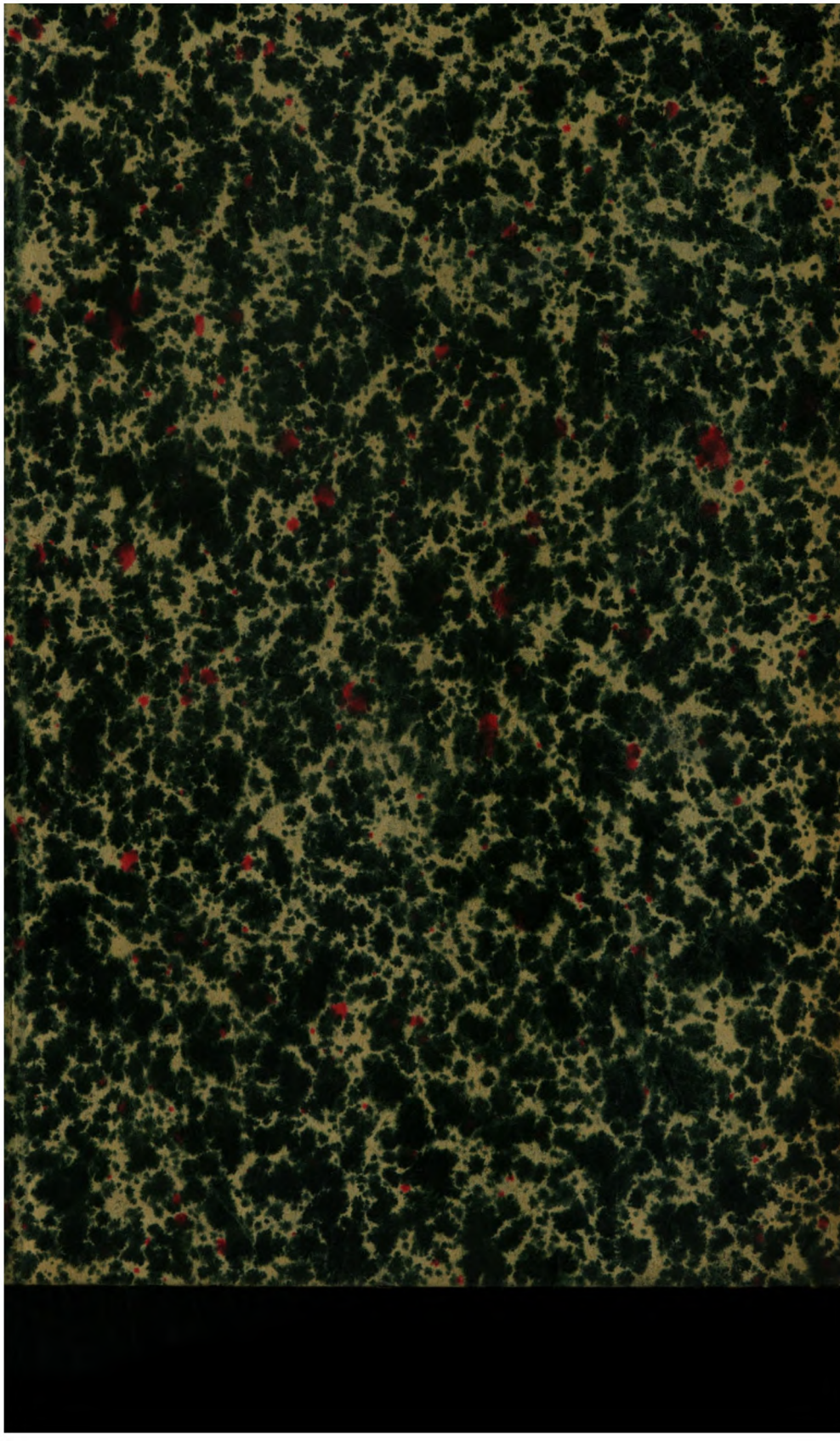
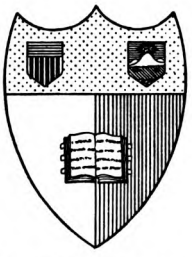


RB
1
.B31
v. [illegible]
1917-18

ANNEX
LIBRARY
B
012069



Cornell University Library
Ithaca, New York

BOUGHT WITH THE INCOME OF THE

SAGE ENDOWMENT FUND

THE GIFT OF

HENRY W. SAGE

1891

CORNELL UNIVERSITY LIBRARY

3 1924 057 727 145

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

32. Band

Mit 7 Figuren, 101 Kurven und 2 Tafeln

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1918

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 4. Oktober 1917.

Seite

I. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg:
Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe. Von R. Gottlieb. (Mit 1 Figur und 7 Kurven) 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen. (Vorstand: Prof. Dr. med. J. C. Bock):
Über die Wirkung der Jodide auf die Zirkulation. Von Johannes Buchholtz. (Mit 2 Kurven) 30

III. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.:
Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs. I. Die Wirkung auf Protozoen. Von Hermann Führer 44

IV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.:
Untersuchungen über den Synergismus von Giften. IV. Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur. Von Hermann Führer. (Mit 32 Kurven) 51

V. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.:
Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. Von Hermann Führer. (Mit 1 Figur und 1 Kurve) 81

VI. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien:
Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen. Von Cäsar Amsler und Ernst P. Pick. (Mit 1 Figur und 32 Kurven.) (Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Lichtenstein-Spende) 86

VII. Aus dem pharmakologischen Institut in Wien:
Über die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks beim Hund. Von Hans Mautner. (Mit 5 Kurven) 116

VIII. Aus der medizinischen Klinik in Würzburg:
Zur Lehre von der Hypertrophie des rechten Ventrikels. Von D. Gerhardt. (Mit 3 Kurven) 122

Drittes und viertes Heft

Ausgegeben am 20. Dezember 1917.

Seite

IX. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz: Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung. Von O. Loewi. (Mit 16 Kurven) 131

X. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg: Über elastische Verkürzung und aktive Erschlaffung lebender Muskeln. Von O. Schmiedeberg 159

XI. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien: Die Wirkung des Kampfers auf das Strophanthin-vergiftete Froschherz. Von A. Fröhlich und M. Großmann. (Mit 3 Figuren und 18 Kurven) 177

XII. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.: Untersuchungen über die periphere Wirkung des Physostigmins. Von Hermann Führer. (Mit 9 Kurven) 205

XIII. Aus der syphilidologischen Klinik des Karolinischen Institutes zu Stockholm. (Vorstand: Prof. Dr. Johan Almkvist.): Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers besonders durch den Magen-Darmkanal. Von Johan Almkvist 221

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 10. Januar 1918.

XIV. Aus den Laboratorien des physiologisch-chemischen Instituts (Prof. Dr. Hofmeister) und der medizinischen Klinik (Prof. Dr. Erich Meyer) in Straßburg: Über die Eigenschaften und Wirkungen des Östrins und seine Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde. (Ausgeführt mit Unterstützung der v. Recklinghausen-Stiftung.) Von Richard Seyderhelm. (Mit 1 Figur, 8 Kurven und 2 Tafeln) 253

XV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.: Die Mengen der digitalisartig wirkenden Substanzen im Oleanderblatt und die Art ihres natürlichen Vorkommens (Tannoidfrage). Von Walther Straub. (Nach Versuchen von Frl. cand. med. K. Jaffé) 327

XVI. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau. Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Forschbach): Untersuchungen über die Kohlehydratverwertung des normalen und diabetischen Muskels. I. Von J. Forschbach und H. Schäffer 344

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 1 Figur und 7 Kurven.)

Aus den Untersuchungen am isolierten Herzen wissen wir, daß während der Einwirkung von Digitalissubstanzen eine bestimmbare Giftmenge aus der Nährlösung verschwindet. Straub[1]) hat dies zuerst für das Strophanthin nachgewiesen. Gerade beim Strophanthin ist aber die Abnahme des Giftwerts in der vergiftenden Lösung ungemein gering: die maximale Wirkung am Eskulentenherzen tritt bereits ein, wenn nur 0,0002 mg aus der Lösung verschwunden sind. Die Geringfügigkeit dieses Giftverbrauches bei der Reaktion der Herzbestandteile mit dem Glykosid schien Straub gegen die Annahme zu sprechen, daß für den Wirkungsmechanismus der Digitalissubstanzen eine »Speicherung« im Herzen der entscheidende Faktor sein könne. Da er den Wirkungsgrad von Strophanthinlösungen am isolierten Herzen proportional der Konzentration fand, in der das Gift die Herzelemente umgibt, stellte er es zur Diskussion »einen rein lokalen Charakter der Reaktion anzunehmen, ein Eindringen in das Innere der Ventrikelzellen aber abzuweisen« und die Spezifität der Digitaliswirkung durch eine Grenzschichtreaktion an der Oberfläche der Herzmuskelzellen zu erklären, die an anderen Organismuszellen nicht in gleichem Maße eintrete. Nach dieser Auffassung dringen die Digitalissubstanzen zwar zum Teil in das Froschherz ein, aber nicht das Eindringen dieses Anteils, sondern die dauernde Gegenwart der Digitalissubstanz in der Nährlösung ist die Ursache der Wirkung[2]).

1) W. Straub, Biochemische Zeitschrift 1910, Bd. 28, S. 392.

2) Vgl. dazu auch O. Gros, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 364.

Sicherlich ist zuzugeben, daß die Aufnahme der Digitalissubstanzen auch durch andere als die eigentlich giftempfindlichen Elemente des Herzens erfolgen und dann nur die Bedeutung einer Nebenreaktion besitzen könnte. Doch haben die Untersuchungen von Grünwald[1]), v. Weizsäcker[2]) und zuletzt speziell von dieser Fragestellung ausgehende Versuche von v. Issekutz[3]) erwiesen, daß die Wirkung der Digitalissubstanzen auf das isolierte Herz nicht allein von der Konzentration des Gifts in der Nährlösung, sondern auch von der absoluten Menge des mit dem Herzen in Wechselwirkung tretenden Giftes abhängt, daß also nicht bloß der Kontakt mit der Giftlösung, sondern auch das absolute Angebot an aufnahmefähiger Substanz für den Vergiftungsvorgang entscheidend ist. Daß es sich bei dem Giftverbrauch der Herzen wirklich um eine Aufnahme in wirksamer Form handelt, konnte v. Issekutz durch den Befund wahrscheinlich machen, daß mit Hilfe einer ersten unvollkommenen Vergiftung mit Digitalissubstanzen »vorbehandelte« Herzen auch nach gründlicher Ausspülung des Gifts aus dem Herzinhalt viel leichter einer zweiten Digitalisvergiftung unterliegen als normale. Ja, unter Umständen schien die Vergiftungszeit bei einer solchen zweizeitigen, durch ausgiebige Ringerspülung unterbrochenen Vergiftung im Vergleiche zu ununterbrochenen Versuchen kaum wesentlich verlängert, so daß die Annahme eines Fortwirkens des während der ersten Vergiftung aufgenommenen Giftanteils naheliegt.

Für die Vergiftung des ganzen Tierkörpers sind die Fragen nach der Bedeutung der im Blute herrschenden Giftkonzentration und nach der Abhängigkeit des Vergiftungsverlaufs von der Aufnahme in die Gewebe derzeit noch offen. Denn das Schicksal der Digitalissubstanzen im Blute und der Verlauf ihrer Aufnahme in die Gewebe sind noch fast völlig unbekannt. Es war zu hoffen, daß ein Vergleich der Vergiftungssymptome mit dem Verbleib des intravenös injizierten Giftes die Beziehungen zwischen der Giftkonzentration des Blutes und dem Vergiftungsvorgang aufklären könnte. Auch war durch solche Versuche einiger Aufschluß darüber zu erwarten, inwieweit auch andere Organe bei der Aufnahme der Digitalissubstanzen mit den eigentlich giftempfindlichen Geweben konkurrieren.

Die wenigen bisher vorliegenden Versuche über die Verweildauer von Strophanthin und Digitoxin im Blute lebender Tiere haben keine ab-

1) Grünwald, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 231.
2) v. Weizsäcker, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 347.
3) v. Issekutz, Ebenda 1915, Bd. 78, S. 155.

schließenden Ergebnisse geliefert. v. Lhotàk[1]) suchte den Verbleib intravenös injizierten Digitoxins und Strophanthins an durch Kreuzzirkulation miteinander verbundenen Kaninchen festzustellen. Erst nach zehnfach letalen Gaben von Digitoxin konnte er einen Giftrest im Blute des erstinjizierten Tieres und in den Organen nachweisen. Dagegen fand er schon nach einfach tödlicher Dosis von Strophanthin einen Übergang von Gift in das durch Kreuzzirkulation verbundene Tier. Mit der Aufnahme von Strophanthin in die Gewebe hat sich auch Clark[2]) beschäftigt. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Gewebe weder Strophanthin aufnehmen noch es zerstören, nahm also unveränderte Ausscheidung des Giftes nach dessen Wirkung vom Blute aus an.

Eine Gelegenheit, diesen Fragen näher zu treten, bot sich mir, als ich in der weißen Maus ein gegen Digitalissubstanzen ungemein resistentes Versuchstier kennen lernte, das z. B. bei intravenöser Zuführung von Digipuratum auf 1 g Körpergewicht etwa die 25fache Gabe verträgt als Rana temporaria und nach subkutaner Zuführung der 40fachen Froschdosis des gleichen Präparats pro 1 g noch viele Stunden weiterlebt. Vergleicht man diese Gaben mit der Empfindlichkeit des für den biologischen Nachweis günstigsten Testobjekts, des Temporariaherzens, so ergibt sich, daß eine Maus von 20 g Gewicht bis 160 tödliche Froschherzgaben von Digipuratumlösung und bis 100 tödliche Froschherzgaben von k-Strophanthin in intravenöser Injektion erhalten kann, ohne daß sofortiger Tod eintritt. Somit war an der Maus die Möglichkeit gegeben, den Verbleib der verschiedenen Digitalissubstanzen im Blute zu verfolgen, indem man in bestimmten Abständen von der Injektion die physiologische Wirksamkeit des Mäuseblutes am Froschherzen ermittelte.

Die Digitalissubstanzen wurden stets mit der gleichen Injektionsgeschwindigkeit von 1 Minute in die Schwanzvene der Mäuse injiziert. Das injizierte Volumen blieb immer unter 0,5 ccm, obgleich nach Ritz und Sachs[3]) die Injektion auch größerer Lösungsmengen als solche unschädlich ist. Ich verwandte nur wasserlösliche Präparate, und zwar die beiden Strophanthine, das k-Strophanthin Böhringer und das g-Strophanthin (Orginalpräpart Prof. Thoms), und die Aktivglykoside der Digitalisblätter in Form ihrer in 2‰iger Sodalösung leicht löslichen »Digitannoide«[4]). Diese aus den alkoholischen, im Vakuum konzentrierten Blätterauszügen durch die Ausfällung fremder

1) v. Lhotàk, Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 48, S. 144.

2) A. J. Clark, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1913, Bd. 4, S. 399.

3) Ritz und Sachs, Zeitschrift für Immunitätsforschung 1911, Bd. 9, S. 333.

4) Vgl. Gottlieb und Tambach, Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 1.

Bestandteile (Salze, Gerbstoffe, Extraktivstoffe und namentlich auch Saponine) mit Äther und durch weitere Behandlung mit Petroläther gewonnenen Tannoidverbindungen der Aktivglykoside sind in Alkohol, aber auch in ganz verdünnten Alkalien, gut löslich. Die Digipuratumlösungen des Handels stellen solche Lösungen dar. Aus der Lösung in Alkali werden die Digitannoide durch Säurezusatz abgeschieden und können auf diese Weise weiter gereinigt werden. Da fast die gesamte physiologische Wirkungsstärke der Blätter in ihren, ohne chemisch eingreifendes Verfahren dargestellten Digitannoiden wiedergefunden wird, so kann man diese als Träger der Blätterwirkung betrachten. Die aus den Digitannoiden isolierbaren Aktivglykoside, das »Analysendigitoxin« sowie auch der nicht chloroformlösliche Anteil der Digitalisglykoside, hätten in der erforderlichen Konzentration nur in stärkeren alkoholischen Lösungen injiziert werden können. Für den vorliegenden Fall kam es aber darauf an, hochwirksame wässerige Lösungen zur intravenösen Injektion zu erhalten. Die Anwendung der Digitannoide gestattete dies vermöge ihrer Löslichkeit bei minimalem Sodazusatz.

Die Mäuseversuche wurden mit letalen und mit unterletalen Gaben der Präparate angestellt. Die intravenöse Injektion der Strophanthine führt bei tödlichen Gaben (0,005 mg k-Strophanthin pro 1 g) nach wenigen Minuten zum Tode durch Respirationsstillstand, entsprechend den Beobachtungen von E. Groß[1]) am Kaninchen. Doch kann man das Leben durch künstliche Atmung der Mäuse lange genug erhalten, um das Verhalten des Gifts im Blute während 30—45 Minuten nach der Injektion verfolgen zu können. Die Vergiftung mit Digitannoiden verläuft bei Anwendung eben tödlicher Gaben (0,2—0,24 mg pro 1 g) etwas protrahierter, so daß Leben und ausreichende Zirkulation auch ohne künstliche Atmung während etwa einer Stunde erhalten bleiben. Nach rasch tödlichen Gaben treten Herz- und Atmungslähmung etwa gleichzeitig ein.

Die Tiere erholen sich verhältnismäßig rasch, falls die intravenös injizierten Gaben auch nur wenig unter den tödlichen stehen. Der Höhepunkt der Vergiftung wird schon nach 3—8 Minuten erreicht, die Symptome stärkster Dyspnoe und Prostration bleiben etwa 10 bis 15 Minuten in gleicher Schwere bestehen, um dann innerhalb einer Stunde ziemlich rasch abzuklingen. Mit diesem Vergiftungsverlaufe mußte der jeweilige Giftgehalt des Blutes verglichen werden.

Die Tiere wurden in verschiedenen Abständen nach der intravenösen Injektion verblutet und der Giftrest im Blute

1) E. Groß, Zeitschrift f. d. ges. experiment. Medizin 1914, Bd. 4, S. 210.

biologisch bestimmt. Dabei schien es zweckmäßig, ein einheitliches Maß der Wirkungsstärke für den Vergleich der Wirksamkeit der injizierten Lösung und des Giftrestes zu verwenden. Ich wählte, wie noch weiter unten näher auseinandergesetzt werden soll, jenen Grad der Giftwirkung am Temporariaherzen als Maßeinheit, durch den das mit 0,5 ccm Nährlösung arbeitende Herz innerhalb 2 Stunden zum Stillstand kommt. Von dieser »Froschherzdosis« kann man Mäusen von etwa 20 g Gewicht das Hundertfache an k-Strophanthin und das Zweihundertfache an g-Strophanthin und Digitannoid intravenös injizieren, ohne daß sofortiger Tod eintritt. Bei gleichmäßiger Verteilung dieser Giftmengen im Tierkörper wären dann in 0,2 ccm Blut etwa zwei Froschherzdosen von Digitannoid oder g-Strophanthin und etwa eine Froschherzdosis von k-Strophanthin zu erwarten. Die Feststellung eines höheren Giftgehalts im Blute bedeutet ein Verweilen der Digitalissubstanz im Blute, die Feststellung eines geringeren Giftgehalts ist der Ausdruck für die durch selektive Aufnahme in die Gewebe erfolgende Entgiftung des Blutes. Diese Schlußfolgerung, daß die im Blute nicht mehr vorhandene Giftmenge durch Aufnahme in die Gewebe verschwunden sei, hat allerdings zur Voraussetzung, daß die Aktivglykoside nicht im Blute selbst zerstört werden. Für eine rasche Veränderung durch Blut besitzen wir auch keinerlei Anhaltspunkte, und Versuche v. Lhotàks[1]) sprechen sogar direkt gegen ein Zerstörungsvermögen des Blutes. Dagegen haben neuerdings Santesson und Strindberg[2]) eine Abnahme der Wirksamkeit von »Gitalin« bei länger dauerndem Kontakt mit Kaninchenblut beobachtet, aber dieser Befund war nicht regelmäßig und trat nur in einzelnen Fällen ein. Wir selbst konnten bei Anwendung von Katzenblut und Katzenserum keine Abnahme der Wirksamkeit von Strophanthin und Digitannoid während einer Einwirkungszeit von einigen Stunden nachweisen. Man darf also annehmen, daß das aus dem Blute verschwundene Gift in die Gewebe aufgenommen ist.

Versuchsanordnung.

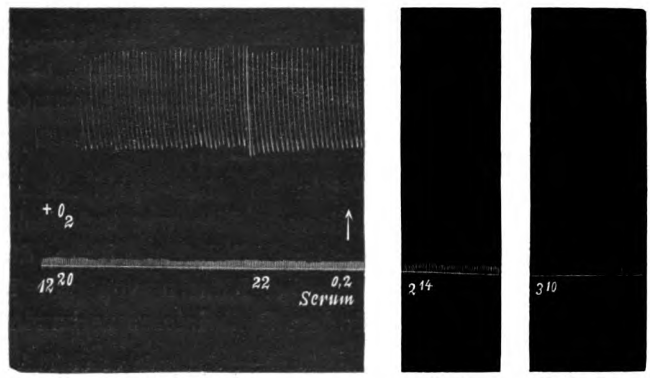
Der nach verschiedenen Zeiten im Blute verbliebene Giftrest wurde im Serum biologisch bestimmt. Dies war technisch leichter auszuführen als eine Bestimmung im defibrinierten Blute, da bei der Kleinheit der Blutmengen, welche bei Mäusen von nur 15—20 g Gewicht zu erzielen sind, die mit dem Defibrinieren verbundenen Ver-

1) v. Lhotàk, Archives intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1912, Bd. 22, S. 61.

2) C. G. Santesson und Strindberg, Skandinavisches Archiv für Physiologie 1916, Bd. 35, S. 51.

luste zu sehr in Betracht kamen und da es überdies beim Schlagen des Blutes leicht durch Schädigung der Erythrocyten zur Hämolyse kommt. Die Verblutung der Tiere erfolgt am besten durch rasche Eröffnung des Thorax, Anschneiden des Herzens und Auffangen des ausfließenden Blutes in einem kleinen Röhrchen, das dann sogleich auf die Zentrifuge kam. Meistens gewannen wir 0,2 ccm Serum für die biologische Bestimmung. Auch wenn dies nicht gelang, und wenn man z. B. nur 0,15 ccm Serum erhielt, sich darin aber eine genügende Wirksamkeit fand, wurde der gefundene Wert in »Froschherzdosen« für die Tabellen auf 0,2 ccm Serum umgerechnet, um die Versuche untereinander gut vergleichbar zu machen. Erhielt man weniger als 0,15 ccm Serum, so wurden die Versuche als nicht genügend zuverlässig ausgeschaltet. Die gewonnenen 0,2 ccm Serum oder die etwas geringere Serummenge wurden stets mit Ringerscher Lösung auf 0,5 ccm gebracht und zunächst in dieser Mischung am Herzen geprüft. In einzelnen Fällen mußten, um eine genügende Blutmenge zu erhalten, gleichzeitig zwei Mäuse zu einem Versuch genommen werden.

In der Minderzahl der Versuche hatten wir mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß das Mäuseserum hämolytisch erhalten wurde. Kontrollversuche haben aber gezeigt, daß dieser Grad von Hämolyse für das isolierte Froschherz keinerlei Giftwirkungen bedingt. Denn bei Anwendung hämolytischen Normalserums wurden höchstens Tonusschwankungen und Verlangsamung der Herztätigkeit, aber niemals die fortschreitenden Erscheinungen der Vergiftung beobachtet, deren allmählicher Eintritt und deren typische Erscheinungen für die Digitaliswirkung charakteristisch sind. Die Kurve eines solchen Kontrollversuchs mag hier nachfolgen.



Reiner Ringer | Nach 2 Stunden | Nach 3 Stunden

Kurve 1. Unwirksamkeit von 0,2 ccm hämolytischen Normalserums.

Als weitere Beweise für die Unwirksamkeit dieser Grade von Hämolyse können Versuche mit zufällig hämolytischen Seris gelten, bei denen nach dem Ausfall von Parallelversuchen kein Giftrest mehr zu erwarten war. Das Ausbleiben einer Giftwirkung trotz vorhandener Hämolyse bewies dann, daß diese nicht imstande ist, einen Digitalisgiftrest vorzutäuschen.

Zur quantitativen biologischen Bestimmung des Giftrestes im Blutserum mußte ein bestimmter Wirkungsgrad als Maßstab genommen werden. Die Wahl desselben war eine willkürliche. Als Maßstab der Wirkungsstärke die Zeit zu wählen, die bis zum Stillstand des Herzens erforderlich ist, ist nicht angängig. Dazu kennen wir die Beziehungen von Giftkonzentration zur Wirkungszeit für das Froschherz noch zuwenig. Auch erwiesen sich die Wirkungszeiten für gleichkonzentrierte Lösungen der Digitalissubstanzen als recht inkonstant, was mit Erfahrungen von W. Straub[1]) aus jüngster Zeit übereinstimmt. Wir wählten also nicht die Wirkungszeit bis zum Stillstand als Maßstab der Giftkonzentration, sondern die zur Erzielung einer bestimmten Wirkungsstärke notwendige Verdünnung des gewonnenen Serums. Als der praktisch brauchbarste Grad der Wirkungsstärke, die als »Einheit« gewählt wurde, erwies sich eine Giftkonzentration, die eben noch im Laufe von 2 Stunden zum Stillstand führte. Bei einer hohen Giftkonzentration tritt der Stillstand des Froschherzens allerdings sehr viel rascher ein; solche Sera wurden dann auf das Doppelte, Vierfache usw. verdünnt, bis sie bei der Einwirkung auf Temporariaherzen erst in etwa 2 Stunden zum typischen Stillstand führten. Noch größere Verdünnungen von Digitalissubstanzen rufen, wie dies O. Gros[2]) für Strophanthin beschrieben hat, erst nach viel längerer Zeit charakteristische Vergiftungssymptome hervor, z. B. die Pausenbildung erst nach etwa 4 Stunden. Die Wahl einer so geringen Wirkungsstärke als Maßstab hätte die Versuche in unnützer Weise verlängert. Selbst bei Zugrundelegung der nur zweistündigen Beobachtungsdauer für das einzelne Froschherz war es nicht immer möglich, die Auswertung eines im Mäuseversuch gewonnenen Serums innerhalb eines Tages zu Ende zu führen. Doch wurde eine Abschwächung der Wirksamkeit bei Aufbewahrung der Serumverdünnung mit Ringer im Eisschranke niemals beobachtet.

Wir sind uns wohl bewußt, daß das eingeschlagene Verfahren, nach der ersten Bestimmung der Wirksamkeit des Serums die gleiche Probe in

1) W. Straub, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 52, Anmerkung S. 59.

2) O. Gros, a. a. O.

weiteren Verdünnungen auf andere Froschherzen einwirken zu lassen, einen Versuchsfehler in sich schließt, da jedes zur Prüfung verwendete Temporariaherz eine meßbare Giftmenge aus der Serumprobe entfernt. Deshalb wurde bei den weiteren Verdünnungsversuchen möglichst für jedes Froschherz eine noch ungebrauchte Serumportion genommen; doch war dies naturgemäß nicht in allen Fällen durchführbar. Da es sich jedoch nur um approximative Bestimmungen der Giftkonzentration handeln kann, glauben wir diese Fehlerquelle mit in Kauf nehmen zu können.

Die Bestimmung des Giftrestes im Blutserum erfolgte sonach durch die Ermittlung derjenigen Verdünnung mit Ringerscher Lösung, die gerade noch innerhalb 2 Stunden unter den charakteristischen Erscheinungen zum Stillstand des Temporariaherzens führte. Ich bezeichne eine Giftmenge von dieser Wirksamkeit in 0,5 ccm im folgenden als eine »Froschherzdosis« (1 FHD).

Dem Wirkungsgrade einer solchen Froschherzdosis entspricht die Einwirkung von $^1/_{1300}$ mg k-Strophanthin bzw. von $^1/_{1400}$ mg g-Strophanthin und von $^5/_{100}$ mg Digitannoid, d. h. diese Gaben der angewandten Präparate bringen, unter den gleichen Bedingungen in 0,5 ccm Ringerlösung gelöst, das Temporariaherz eben noch innerhalb 2 Stunden zum Stillstand.

0,5 ccm einer Lösung von 1 : 650000 k-Strophanthin oder von 1 : 700000 g-Strophanthin wirken in der von Herz zu Herz in recht weiten Grenzen schwankenden Vergiftungszeit von $^3/_4$ bis 2 Stunden, 1 : 800000 führt in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr zum Stillstand innerhalb 2 Stunden, 1 : 1000000 genügt niemals. Die Tabelle einiger Versuche (Tabelle 1, S. 9) mag auch als Beleg für die schon oben erwähnte Feststellung dienen, daß die Wirkungszeiten der gleichen Konzentration und Menge des angewandten Giftes auch unter möglichst gleichen Bedingungen am überlebenden Froschherzen — wenigstens beim spontan schlagenden — so weit differieren, daß eine biologische Bestimmung nach der Wirkungszeit nicht möglich wäre. Dagegen ist die Grenze der innerhalb von 2 Stunden unter den gleichen Bedingungen in der Mehrzahl der Fälle noch wirksamen und der unwirksamen Giftmenge brauchbar. Ein Vergleich des für Strophanthin unter den gegebenen Bedingungen gewonnenen Wertes mit den von Werschinin[1]) und Holste[2]) gleichfalls am Temporariaherzen ermittelten Werten zeigt wieder in Bestätigung früherer Feststellungen, daß gleichkonzentrierte Giftlösungen, wenn sie anstatt in 0,5 ccm Lösungsmenge in 30—50 ccm angewandt werden, den Herzstillstand deutlich rascher hervorrufen, bzw. daß bei größeren Mengen auch schon geringere Konzentrationen (1 : 2,5 Millionen) für den gleichen Wirkungsgrad genügen.

1) Werschinin, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 328.
2) Holste, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 435.

Tabelle 1.

Wirkung verschiedener Verdünnungen der angewandten Substanzen in 0,5 ccm Ringerlösung.

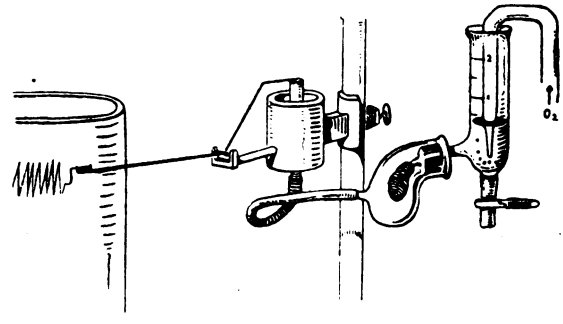
Präparat	Verdünnung	Stillstand in der Beobachtungszeit	Bemerkungen
k-Strophanthin	1 : 400 000	diastolischer Stillstand nach 70 Minuten	—
»	1 : 400 000	halbsystolischer Stillstand nach 60 Minuten	Serumzusatz
»	1 : 600 000	Stillstand in Mittelstellung nach 103 Minuten	—
»	1 : 600 000	diastolischer Stillstand nach 45 Minuten	Serumzusatz
»	1 : 650 000	» » » 120 »	—
»	1 : 650 000	» » » 106 »	—
»	1 : 650 000	» » » 105 »	—
»	1 : 650 000	» » (» 165 »)	—
»	1 : 700 000	» » » 89 »	—
»	1 : 700 000	» » (» 151 »)	—
»	1 : 700 000	kein Stillstand	—
»	1 : 700 000	» »	—
»	1 : 800 000	» »	—
»	1 ; 800 000	» »	—
»	1 : 800 000	diastolischer Stillstand (nach 150 Minuten)	Serumzusatz
g-Strophanthin	1 : 400 000	Stillstand in Mittelstellung nach 50 Minuten	—
»	1 : 400 000	diastolischer Stillstand nach 52 Minuten	—
»	1 : 400 000	systolischer » » 75 »	Serumzusatz
»	1 : 400 000	» » » 25 »	—
»	1 : 600 000	diastolischer » » 86 »	—
»	1 : 600 000	» » » 104 »	Serumzusatz
»	1 : 650 000	» » » 120 »	—
»	1 : 700 000	» » » 110 »	—
»	1 : 700 000	Stillstand in Mittelstellung nach 51 Minuten	—
»	1 : 700 000	» » » » 120 »	—
»	1 : 800 000	kein Stillstand	—
»	1 : 800 000	» »	—
Digitannoid	1 : 20 000	diastolischer Stillstand nach 49 Minuten	—
»	1 : 20 000	» » » 15 »	—
»	1 : 20 000	» » » 35 »	Serumzusatz
»	1 : 20 000	» » » 17 »	Serumzusatz
»	1 : 25 000	kein Stillstand	—
»	1 : 25 000	» »	—
»	1 : 25 000	diastolischer Stillstand (nach 135 Minuten)	—
»	1 : 25 000	kein Stillstand	—

0,5 ccm einer Lösung von 1 : 20000 Digitannoidnatrium bewirkt in der Zeit von 15—45 Minuten, 0,5 ccm 1 : 25000 aber in der Mehrzahl der Fälle auch innerhalb 2 Stunden nicht mehr den Stillstand des Temporariaherzens. 1 mg Digitannoid in 0,5 ccm Ringer angewandt, vermag demnach 40 Temporariaherzen innerhalb 2 Stunden zum Stillstand zu bringen, enthält also 40 FHD.

Die Digipuratumlösungen des Handels enthalten 6 mg Digitannoid in 1 ccm, also 240 FHD. Da die letale Dosis für eine 20 g schwere Maus bei intravenöser Injektion erst bei 160—200 FHD liegt, so genügte die Stärke dieser Digipuratumampullen des Handels nicht, da das Flüssigkeitsvolumen für die Injektion zu groß geworden wäre. Ich bereitete mir deshalb aus den in trockener Form abgeschiedenen Digitannoiden eine etwa 4mal stärkere 2%ige Lösung in etwa 2‰igem Soda. Sie enthielt 80 FHD in 0,1 ccm. Im übrigen entsprach die angewandte Lösung völlig dem Inhalt des Digipuratampullen; sie blieb auch ohne Sterilisierung einige Wochen unverändert wirksam, späterhin stellte sich leicht Schimmelbildung ein, und die Wirkungsstärke nahm etwas ab. Die Lösungen wurden deshalb nach einigen Wochen immer erneuert.

Alle Froschherzversuche zur »Austitrierung« der gewonnenen Mäusesera, wie auch die zur Bestimmung der ursprünglichen Wirkungsstärke der injizierten Lösungen, wurden graphisch registriert. Auf das graphische Verfahren wurde Wert gelegt, weil es bei den giftärmeren Seris und bei den Verdünnungen der giftreicheren darauf ankam, die typischen Digitaliswirkungen am Herzen bis zum späten Stillstand nach 1—2 Stunden zu verfolgen oder gar bei solchen Seris, die innerhalb dieser Zeit nicht zu Stillstand führten, an Halbierung, Pausenbildung und anderen charakteristischen Störungen die Gegenwart des Giftes wenigstens qualitativ zu erkennen.

Zur Verzeichnung der Kontraktionen wurde das an der Straubschen Kanüle schlagende Temporariaherz mit Hilfe eines an der Kanüle angebrachten Schildes mit Glasschliff luftdicht in einen kleinen Plethysmographen aus Glas eingeschlossen (vgl. die Figur),



Figur.

der mit einem kleinen Volumschreiber verbunden war. Als solchen benützte ich den von Asher[1]) angegebenen Rekorder, der sich

1) Vgl. Jost, Zeitschrift f. Biologie 1914, Bd. 64, S. 444.

sehr gut bewährte. Durch ein dünnes Glasröhrchen, an das der Herzplethysmograph angeschlossen wird, steht sein Luftraum mit dem Zelluloidzylinderchen des Volumschreibers in Verbindung, das oben geschlossen und nach unten durch Petroleum luftdicht abgeschlossen ist und sich in einem metallenen Außenzylinder hin- und herbewegt. Das Auf- und Absteigen dieses Gasometerchens wird durch einen an seinem oberen Ende angebrachten und in etwa 5 cm Abstand von dem Metallmantel um eine Querachse drehbaren Stahlhebel verzeichnet (Figur, S. 10). Wenn sich das Gasometerchen bei der Diastole hebt, so senkt sich der schreibende Arm des Hebels; bei der Systole sinkt der Zelluloidzylinder infolge seiner Belastung zurück, und der Hebel verzeichnet die Verkleinerung des Herzens durch sein Aufsteigen. In den reproduzierten Kurven bedeutet also eine Senkung die diastolische Stellung des Herzens und das Ansteigen der Kurve die systolische Stellung. Die Kontraktionen der Vorhöfe lassen sich bei der Anordnung zwar mit dem Auge kontrollieren, werden aber selbstverständlich nicht mitverzeichnet, da sie ihren Inhalt in den Ventrikel entleeren, also an dem Gesamtvolum des im Plethysmographen eingeschlossenen Herzens nichts ändern. Die Hebelvergrößerung war so gewählt, daß eine Volumvergrößerung oder Verkleinerung des Herzens von 0,1 ccm einen Hebelausschlag von etwa 1 cm Höhe auf der Kurve ergab.

Der Sauerstoff wurde der Nährlösung des Herzens durch ein feines Röhrchen von oben her in die Straubsche Kanüle zugeführt.

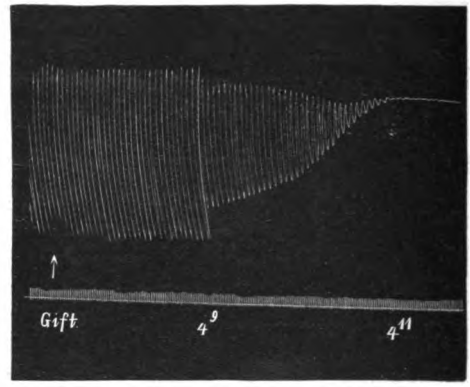
Wie andere artfremde Sera stört auch normales Mäuseserum die Tätigkeit des Froschherzens nicht. Die Herzen schlugen mit 0,2 ccm normalen Mäuseserums oder unwirksamen Serums und 0,3 ccm Ringer viele Stunden hindurch fast unverändert fort.

Mit Rücksicht auf die Angaben von Oppenheimer[1]), daß Zusatz von Rinderserum zu Digitalissubstanzen die Wirkungszeit im Vergleich zur Anwendung der gleichen Menge und Konzentration in Ringerscher Lösung deutlich verlängert, waren besondere Kontrollversuche notwendig, ob eine derartige Abschwächung der Giftwirkung auch bei meiner Versuchsanordnung in Betracht kam. Einige dieser Kontrollversuche sind schon in der Tabelle 1 mit angeführt und zeigen, daß für die Konzentration der von mir gewählten Froschherzeinheit ein solcher Einfluß des Serums sich nicht geltend macht. Die Gegenwart der Serumbestandteile, die als einzige neue Bedingung bei dem Vergleiche der injizierten Lösung mit ihrem Giftrest eingeführt ist, war also für die biologische Bestimmung der enthaltenen Giftmenge belanglos.

---

1) Oppenheimer, Biochem. Zeitschrift 1913, Bd. 55, S. 135.

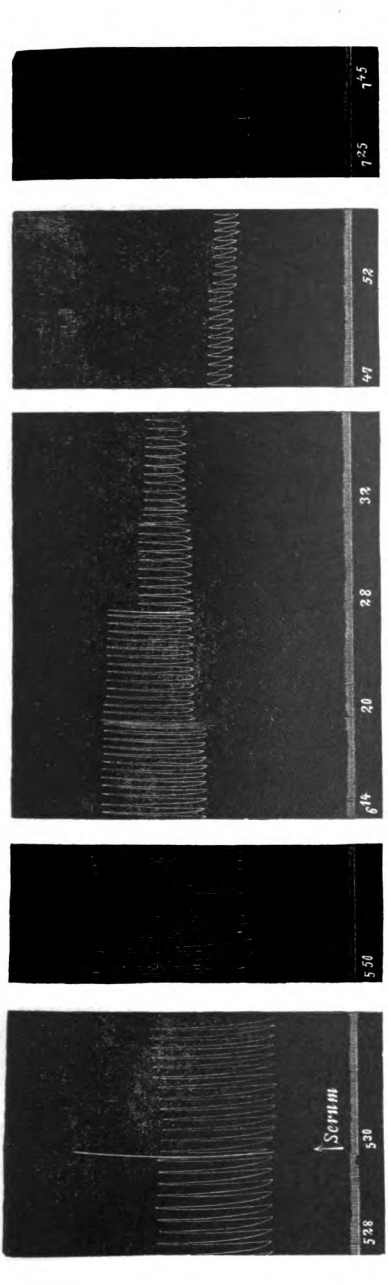
Der Verlauf der Vergiftung, der mittels der geschilderten Methode verfolgt wurde, war nach den im Laufe von 1—2 Stunden zum Stillstand führenden Gaben ein ungemein mannigfaltiger. Während nach etwas stärkeren Konzentrationen, die rasch zum Stillstand führen, dieser meist in systolischer Stellung eintritt, nachdem der Umfang der Diastolen schon vorher schrittweise abgenommen und das Herz immer kleinere Exkursionen in nahezu systolischer Sellung ausgeführt hat (vgl. Kurve 2), ist diese Neigung zur systolischen Stellung bei der von mir als »Froschherzdosis« gewählten Konzentration nur selten ausgesprochen. Dagegen findet sich oft, aber keineswegs immer, im Anfang des Versuches eine vorübergehende Vergrößerung der Diastole und verstärkte Kontraktion des Herzens in der Systole.



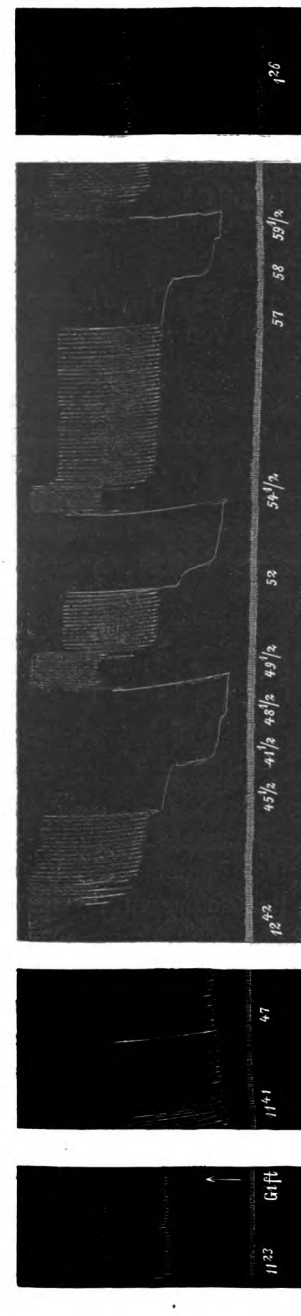
Kurve 2. Versuch 25. 0,2 ccm unverdünntes Serum (15 Minuten nach intravenöser Injektion von Digitannoid gewonnen) in 0,5 ccm. Systolischer Stillstand nach 7 Minuten.

Späterhin treten aber die negativ inotropen Wirkungen immer mehr in den Vordergrund, das Herz bleibt in der Systole immer stärker ausgedehnt, die Diastolen werden aber dabei gleichfalls immer weniger ausgiebig, so daß die Pulshöhe sukzessive abnimmt, bis das Herz nur noch kleinste Kontraktionen in diastolischer Stellung ausführt (vgl. Kurve 3, S. 13). Es kommt zum diastolischen Stillstand, manchmal auch zum Stillstand in Mittelstellung, nur sehr selten zu systolischem Stillstand oder systolischer Nachschrumpfung des anfänglich diastolisch stillstehenden Herzens. In anderen Fällen wieder überwiegt der negativ chronotrope Einfluß der Digitalissubstanz mit oder ohne deutliche Störung der Reizleitung vom rechten Vorhof aus; sehr oft entsteht so »Halbierung«, die sich öfters wiederholt, oder es kommt zu schrittweiser gleichmäßiger Verlangsamung der Vorhof-

und Ventrikelschläge. Dazwischen beobachtet man oft Bigeminie und Extrasystolenbildung, häufig auch die von Gros für Strophanthin



Kurve 3. Versuch 47. 0,2 ccm Serum 1:8 verdünnt (5 Minuten nach intravenöser Injektion von Digitannoid gewonnen) in 0,5 ccm: Vergrößerung, dann systolische Stellung, endlich diastolische Stellung und fast diastolischer Stillstand nach 2 Stunden.



Kurve 4. Versuch 37. 0,2 ccm Serum 1:2 verdünnt (2 Minuten nach intravenöser Injektion von k-Strophanthin gewonnen).

beschriebene eigenartige Pausenbildung. Nach Gaben, die kleiner sind als die »Froschherzdosis«, erholen sich die Herzen von diesen Störungen und schlagen nach der Beobachtungszeit von 2 Stunden noch kräftig (vgl. Kurve 4, S. 13).

Die wechselnde Kombination dieser verschiedenen Störungen führt fast in jedem Versuche zu einem etwas verschiedenen Wirkungsbilde. Doch halte ich den Vergiftungsverlauf, der bei einem Grade der Vergiftung, wie er hier als Maßeinheit gewählt wurde, fast immer zum diastolischen Endzustand des Herzens führt, für ebenso spezifisch für die Digitaliswirkung wie das Überwiegen der systolischen Stellung und den systolischen Endzustand bei höheren Konzentrationen. Die von Werschinin[1]) zuerst beschriebene Abhängigkeit der Art des Stillstands von der Konzentration, und zwar auch bei der Vergiftung des Herzens von innen her, hat sich mir unter den gleichen Bedingungen immer wieder bestätigt. Am Eskulentenherzen sah auch O. Gros[2]) nach Strophanthin sehr ähnliche Vergiftungsbilder, wie sie in unseren Versuchen verzeichnet wurden; nur dauerte bei der von ihm angewandten größeren Verdünnung des Giftes das Stadium der Pausenbildung, das dem diastolischen Stillstand in seinen Versuchen voranging, länger an und kam offenbar noch häufiger zur Beobachtung.

Versuchsergebnisse.

Versuche mit k-Strophanthin und g-Strophanthin.

Gaben von 0,06 mg k-Strophanthin (0,003 mg pro 1 g) werden von 20 g-Mäusen nur ausnahmsweise noch ertragen. Gaben von 0,05 mg bei 20 g (0,0025 mg pro 1 g) während einer Minute langsam in die Schwanzvene injiziert, rufen bereits schwere Dyspnoe hervor, sind aber in der Regel noch nicht tödlich. Nach 0,003 mg pro 1 g folgt der schweren Dyspnoe bereits innerhalb 2—5 Minuten Atemstillstand nach, kann aber mitunter wieder durch spontane Atmung abgelöst werden. Dies ist also die Dosis letalis minima bei intravenöser Injektion. Gaben von 0,075 mg bei 20 g (0,00375 mg pro 1 g) sind dagegen unbedingt innerhalb 3—5 Minuten tödlich, wenn nicht künstliche Respiration eingeleitet wird, bei künstlicher Respiration werden sie mit gutem Herzschlag etwa 30 Minuten lang ertragen. Nach dieser Zeit wird der Herzschlag sehr langsam, und man findet das Herz in diastolischer Stellung; spontane Atmung kehrt

1) Werschinin, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 328.
2) O. Gros, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 364.

bei versuchsweiser Unterbrechung der künstlichen Respiration nicht wieder. Nur in einzelnen Fällen blieb der Herzschlag bis 60 Minuten lang erhalten, so daß das Schicksal der intravenös injizierten Digitalissubstanz so lange verfolgt werden konnte. Beim nicht aufgespannten Tier beobachtet man meist Krämpfe vor dem Respirationsstillstand, während der künstlichen Respiration lassen sie sich nicht sicher genug beobachten.

g-Strophanthin ist bei der Maus weniger giftig als k-Strophanthin, während es am Froschherzen stärker wirksam ist (1 mg = 1400 FHD im Vergleich zu 1 mg = 1300 FHD bei k-Strophanthin). 0,06 mg bei 20 g-Mäusen (0,003 mg pro 1 g) wird noch ertragen und ruft nur leichte Dyspnoe hervor. 0,1 mg bei 20 g (0,005 mg pro 1 g) tötet unter Dyspnoe und Krämpfen nach ungefähr 4 Minuten durch Respirationsstillstand. Das Herz schlägt, wie sich bei sofortiger Öffnung des Thorax zeigt, zu dieser Zeit noch gut. Der Tod erfolgt also nach g-Strophanthin vom Zentralnervensystem aus. Durch künstliche Respiration läßt sich das Leben nach diesen Dosen noch einige Zeit bei gutem Herzschlag erhalten, und mitunter treten auch wieder spontane Atembewegungen ein. Doch wird der Herzschlag schon nach etwa 15 Minuten langsam und schlecht, und man findet die Kammern diastolisch ausgedehnt.

Es mag zunächst ein Versuchsprotokoll den Vergiftungsverlauf nach einer eben tödlichen Dosis von k-Strophanthin illustrieren.

Versuch 36 (Tabelle 3).

Maus von 19 g erhält 0,07 mg k-Strophanthin = 91 FHD, d. i. 0,00368 mg = 4,8 FHD pro 1 g innerhalb einer Minute in die Schwanzvene. Bereits zu Ende der Injektionsminute deutliche Dyspnoe vorhanden, die sich in der ersten Minute nach Beendigung der Injektion immer weiter steigert, bis nach etwa $1^1/_2$ Minuten in schwerster Dyspnoe kurzdauernder Krampf eintritt. 2 Minuten nach Beendigung der Injektion liegt das Tier auf der Seite und ist moribund: langsame, sehr tiefe und schnappende »terminale« Atmung, danach Respirationsstillstand. Das Herz findet sich in sofort geöffnetem Thorax in diastolischer Stellung, schlägt aber noch ab und zu. Das aus dem Herzen entnommene Blut gibt 0,18 ccm nicht hämolytischen Serums.

0,18 ccm Serum mit Ringerscher Lösung auf 0,5 ccm gebracht, bewirkt bereits nach 10 Minuten Stillstand des Froschherzens in Mittelstellung mit systolischer Nachschrumpfung.

Verdünnung 1 : 4 führt zu Halbierung, Verlangsamung und zu diastolischem Stillstand nach 49 Minuten.

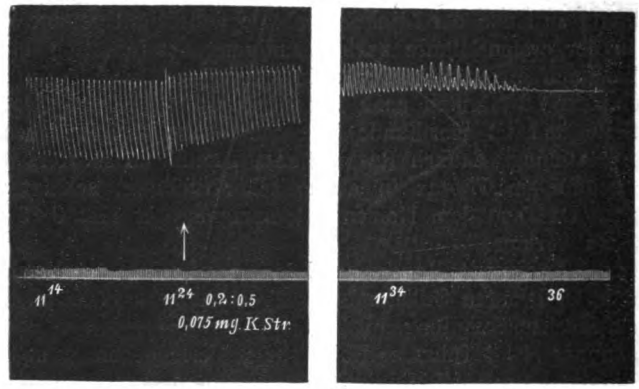
Verdünnung 1 : 6 läßt das Froschherz noch über 2 Stunden lang schlagen, doch zeigen sich dabei typische Digitalisstörungen.

Resultat: in 0,2 ccm Serum 5—6 FHD nachweisbar.

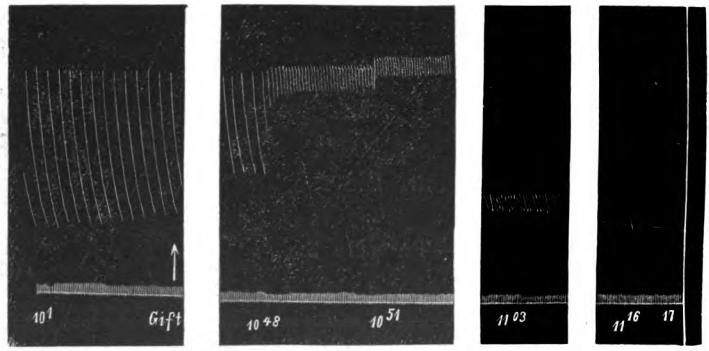
Die Versuchsresultate sollen im folgenden nur in tabellarischer Übersicht gegeben werden. Um in den Tabellen den Grad der Vergiftung auf seinem Höhepunkte zu kennzeichnen, wähle ich die Bezeichnung nach drei Vergiftungsgraden; I bedeutet das Stadium der Dyspnoe, in welchem sich die Tiere noch bewegen können, II das Stadium schwerster Dyspnoe, in dem sie nicht mehr laufen, sondern passiv in ihrer Lage verharren; Vergiftungsgrad III bezeichnet den moribunden Zustand mit Krämpfen, Seitenlage und terminaler Atmung. Allerdings war es, wenn die Tiere mittels künstlicher Respiration erhalten werden sollten und aufgespannt waren, nicht immer leicht den Vergiftungsgrad zu beurteilen, doch war dies nach Analogie mit der Beobachtung nicht aufgespannter Tiere immerhin möglich.

Wenn die Tiere den Höhepunkt der Vergiftung 3—5 Minuten nach der Injektion überstanden haben, so beginnt die Erholung meist schon nach 10—15 Minuten. Würde zu dieser Zeit oder später die Verblutung vorgenommen, so bezieht sich die Kennzeichnung des Vergiftungsgrades in den Tabellen dennoch auf den Zustand auf dem Höhepunkte.

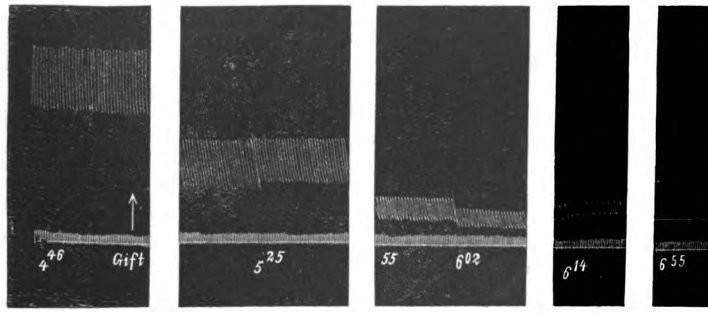
Nach überletalen Gaben von etwa 0,004 mg k-Strophanthin = etwa 5 FHD pro 1 g findet sich, wie Tabelle 1 zeigt, ein sehr erheblicher Giftrest im Blute, wenn die Verblutung zur Zeit des Todes nach 2 Minuten (Versuch 22) oder auch nach künstlicher Respiration bei noch schlagendem Herzen nach 5 Minuten (Versuch 33) vorgenommen wird. Die Austitrierung des Serums mag für Versuch 22 durch die folgenden Kurvenstücke (Kurve 5a und S. 17 Kurve 5b und c) illustriert werden.



Kurve 5a. Versuch 22. 0,2 ccm unverdünntes Serum (2 Minuten nach intravenöser Injektion von k-Strophanthin gewonnen) in 0,5 ccm. Systolischer Stillstand nach 12 Minuten.



Kurve 5b. Derselbe Versuch. 0,2 ccm des Serums von Kurve 5a 1:6 verdünnt in 0,5 ccm. Systolische Verkleinerung, dann diastolische Stellung, kleinste Kontraktionen und diastolischer Stillstand nach 1 Stunde.



Kurve 5c. Derselbe Versuch. 0,2 ccm des Serums von Kurve 5a 1:8 verdünnt in 0,5 ccm. Diastolische Verkleinerung der Ausschläge, Stillstand nach 2 Stunden.

Der Aufnahme solcher überletaler Gaben kommt nur ein beschränktes Interesse zu. Da aber auch eine Lebensdauer von 2 bis 5 Minuten nach Beendigung der Injektion für die Verteilung des Gifts zwischen Blut und Geweben genügt, so ist ein Vergleich der Verteilung nach großen Gaben mit jener nach kleinen immerhin möglich.

Tabelle 2.

k-Strophanthin, überletale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
22	17	97,5	0,0044	5,7	III	2	16,5	8	48	52
33	21	103,0	0,0038	4,9	III	5	13,7	6	44	56

Den ganzen Verlauf der Aufnahme in die Gewebe aus der Kurve des Giftrestes zu erkennen, war nach Gaben möglich, die in der Regel auch ohne künstliche Respiration eben noch ertragen werden, mit Hilfe dieser aber stets den Herzschlag längere Zeit fortbestehen lassen. Diese Versuche mit Gaben von 0,0024 – 0,00275 mg pro 1 g sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Sie zeigen den anfänglich ungemein

Tabelle 3.

k-Strophanthin, kleine Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
37	21	58,5	0,0021	2,88	I	2	8,3	2	24	76
	20	57,3	0,0022	2,86	I	2				
15	21	65	0,0024	3,1	I	4	8,6	1,3	15	85
4	22	65	0,0023	3,0	III	4	8,4	1,0	12	88
16	20	71,5	0,00275	3,6	I	5	10,2	1,0	10	90
14	22	65	0,0023	3,0	I	12	8,4	1,0	12	88
18	21	71,5	0,0026	3,4	I	15	9,5	1,0	11	89
6	20	65	0,0025	3,5	I	60	9,3	0	0	100

raschen Abfall des Giftgehaltes im Blute. Er beträgt schon 2 Minuten nach Beendigung der Injektion nur noch 24 %, nach 4 Minuten 12,5 % der für 0,2 ccm Serum berechneten Injektionsmenge. Dann bleibt der Giftgehalt im Blute aber längere Zeit zwischen 5 und 15 Minuten ziemlich konstant auf 10—12 %, um erst nach 60 Minuten ganz zu verschwinden. Das gleiche Verhalten zeigen die Versuche mit größeren Gaben von 0,0034—0,00375 mg pro 1 g, die ohne künstliche Respiration rasch zum Tode geführt hätten, während es mit künstlicher Respiration gelang, den im Blut verbleibenden Giftrest bis 45 Minuten nach der Injektion zu verfolgen (Tabelle 4, S. 19). Auch hier fällt die Kurve des Giftrestes steil ab; schon 5 Minuten nach der Injektion sind 88 % der injizierten Menge nicht mehr im Blute zu finden, ein geringer Giftrest von 10—14 % bleibt aber 45 Minuten lang nachweisbar. Untereinander zeigen sämtliche technisch einwandfrei ausgeführten Versuche mit wenigen Ausnahmen (z. B. Versuch 27 mit einem etwas höheren Giftrest nach 15 Minuten) eine recht gute Übereinstimmung.

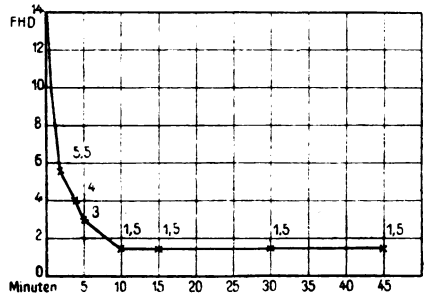
Entwirft man danach die Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion ungefähr gleicher, etwa letaler Gaben noch im Blute

Tabelle 4.

k-Strophanthin, große Gaben, mit künstlicher Respiration.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	es fehlen %
36	19	91	0,0037	4,8	III	2	13,6	5—6	40	60
35	19	91	0,0037	4,8	II	5	13,7	3	12	88
34	20	97,5	0,0037	4,8	III	10	13,9	2	14	86
28	22	97,5	0,0034	4,5	—	15	12,7	1	8	92
27	20	97,5	0,0037	4,9	III	15	13,9	3	21	79
30	20	97,5	0,0037	4,9	III	30	13,9	1,5	11	89
29	20	97,5	0,0037	4,9	III	30	13,9	2	14	86
32	21	97,5	0,0036	4 6	III	45	13,0	1,5	12	88

verbleibenden Giftmengen (Kurve 6), so ergibt sich daraus der Verlauf der Aufnahme in die Gewebe.



Kurve 6. Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion eben tödlicher Gaben von Strophanthin nachweisbaren Giftreste im Blute.

Wo mir für den gleichen Zeitpunkt mehrere Versuche zur Verfügung standen, ist ein Durchschnittswert angenommen. Als Ausgangspunkt der Kurve ist die zu Ende der Injektionsminute in das Blut gelangte Giftmenge angenommen und daraus die Konzentration im Blute, dessen Menge zu 7 % des Körpergewichts angenommen wurde, auf 0,2 ccm Blut berechnet. Dieser ungefähr berechnete Anfangsgehalt an Gift in 0,2 ccm Blut ist in dem achten Stab der Tabelle verzeichnet und in Froschherzdosen ausgedrückt. Der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion in 0,2 ccm Serum nachweisbare Giftrest ist — wiederum in Froschherzdosen ausgedrückt — im nächsten Stabe verzeichnet. Daraus berechnet sich die Menge des im Blute verbliebenen und des in die Gewebe aufgenommenen Giftes in Prozenten des Anfangsgehaltes im Blute.

Vergleicht man den Giftgehalt des Blutes zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion mit dem Verlauf der Vergiftung, so ergibt sich, daß die Schwere der Symptome durchaus nicht dem Giftgehalte des Blutes parallel geht. Der Höhepunkt der Vergiftung fällt in die dritte bis fünfte Minute nach der Injektion; zu dieser Zeit sind aber bereits 60—90% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden. Dieses Verhalten in der »Latenzzeit« spricht für die Anschauung, daß das Gift zuvor in die giftempfindlichen Elemente eindringen muß, und daß erst das aufgenommene Gift im Gewebe seine Wirkung entfaltet. Dem raschen Abfall der Giftkonzentration während der ersten Minuten entspricht also eine stürmische Zunahme der Vergiftung in dieser Zeit. Mit der relativ langen Nachweisbarkeit eines geringen Giftrestes kontrastiert dagegen die rasche Erholung der Tiere. Die einmal aufgenommene Giftmenge wirkt noch 10—15 Minuten lang nach; dann erholt sich das Tier, obgleich in seinem Blute auch 30 bis 45 Minuten nach der Injektion kaum wesentlich geringere Giftmengen nachweisbar sind als 15 Minuten danach.

Das Verhalten des g-Strophanthins bei der Aufnahme gleicht völlig dem des k-Strophanthin. Die Tabellen 5 und 6 ergeben gleichfalls die rasche Aufnahme in den ersten Minuten, nach deren Ablauf die Vergiftung auf den Höhepunkt gelangt. Danach verbleibt ein geringer Giftrest bis 30 Minuten nach der Injektion im Blute. Selbst nach einer kleinen Gabe ist das Gift noch 30 Minuten nach der Injektion qualitativ im Blute nachweisbar.

Für den Mechanismus der Aufnahme von Digitalissubstanzen ist es weiterhin von Interesse, das Verschwinden großer und kleiner Gaben nach der gleichen Zeit miteinander zu vergleichen. Dabei zeigt sich, daß schon eine geringe Vergrößerung der injizierten Giftdosis eine bedeutende Vergrößerung des Giftrestes verursacht, daß größere Gaben also unverhältnismäßig langsamer aufgenommen werden als kleinere.

Tabelle 5.

g-Strophanthin, überletale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
11	15	140	0,007	9,3	III	4	20,6	6—8	44	66
37	21	206	0,007	9,8	III	13	28	6	21	79
33	28	210	0,0053	8,0	III	15	19,6	1,0	5	95

Tabelle 6.

g-Strophanthin, eben tödliche Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
13	20	140	0,005	7,0	III	4	20,0	4	20	80
36	27	189	0,005	7,0	II	5	20,0	3	15	85
35	29	203	0,005	7,0	II	10	20,0	1	5	95
34	20	140	0,005	7,0	III	20	20,0	<1	<5	>95
12	15	70	0,0033	4,7	I	30	13	<1	<7	>93

Dies lehrt z. B. der Vergleich des 2 Minuten-Versuches 22 (Tabelle 2) nach 5,7 FHD pro 1 g mit dem 2 Minuten-Versuch 36 (Tabelle 4) nach 4,8 FHD und mit dem Versuch 37 (Tabelle 3) nach 2,88 FHD pro 1 g; bei der kleinsten Dosis sind nach 2 Minuten 76%, bei der größeren aber erst 60% und bei der größten erst 52% aufgenommen. In ähnlichem Sinne spricht der Vergleich der 5 Minuten-Versuche: 33 (Tabelle 2) nach der großen Gabe k-Strophanthin mit den entsprechenden Versuchen 35, 4, 15 und 16. Auch g-Strophanthin verhält sich ebenso, wie der Vergleich von Versuch 11 (Tabelle 5) mit Versuch 13 (Tabelle 6) 4 Minuten nach der Injektion und der Versuche 37 und 33 (Tabelle 5) 13 und 15 Minuten nach der Injektion verschieden großer Gaben zeigt. Doch ist das Zurückbleiben der Aufnahme bei Vergrößerung der Dosis in den Versuchen mit Digitannoid noch deutlicher ausgesprochen, weshalb ich dort darauf zurückkomme.

Versuche mit Digitannoiden.

Da die Maus gegen die gleiche Menge von Froschherzdosen in Form von Digitannoid noch unempfindlicher ist als gegen die gleiche Anzahl von Froschherzdosen, die in Form der Strophanthine injiziert werden, so läßt sich das Schicksal des Digitannoids im Blute durch den biologischen Nachweis des Giftrestes am Froschherzen noch genauer verfolgen. Dazu kommt, daß auch schwere Vergiftungen mit Digitannoid ohne Einleitung künstlicher Respiration lange genug ertragen werden, und protrahierter verlaufen als die intravenöse Vergiftung durch Strophanthine.

Mäuse von etwa 20 g gehen nach Gaben von 4—5 mg Digitannoid = 160—200 FHD, d. h. nach 0,2—0,24 mg = 8—10 FHD pro 1 g unter Erscheinungen zunehmender Dyspnoe und Prostration, mitunter unter Krämpfen innerhalb weniger Minuten zugrunde. Das Herz schlägt kurz vor dem Tode sehr langsam und ungenügend,

zur Zeit des Respirationsstillstands schon so schlecht, daß die Todesursache nicht mit Sicherheit angegeben werden kann. Künstliche Respiration vermag die Herztätigkeit nicht zu verbessern, so daß auch die Unterhaltung einer Vita minima durch Einleitung künstlicher Atmung nicht erlaubt hätte, die Zeit eines verlängerten Lebens als Verteilungszeit zu betrachten.

Die tödliche Dosis liegt bei 0,2 mg = 8 FHD pro 1 g. Gaben von 0,18 mg = 7 FHD pro 1 g sind nicht mehr rasch tödlich, rufen aber noch schwere Dyspnoe und Prostration hervor; auch sind die Tiere auf dem Höhepunkte der Vergiftung zu spontanen Bewegungen unfähig (Vergiftungsgrad II). Gaben von 0,15 mg = 6 FHD pro 1 g oder darunter bewirken nur noch mehr oder weniger starke Dyspnoe (Vergiftungsgrad I).

Die Digitannoide sind demnach bei intravenöser Injektion an der Maus etwa 80 mal weniger toxisch als das k-Strophanthin und 50 mal weniger toxisch als das g-Strophanthin (minimal-letale Dosen: 0,2 mg Digitannoid gegen 0,0025 mg k-Strophanthin und 0,004 mg g-Strophanthin). Am isolierten Froschherzen ist 1 mg Digitannoid imstande 40 Temporariaherzen bei der von mir gewählten Anordnung innerhalb 2 Stunden zum Stillstand zu bringen, 1 mg k-Strophanthin dagegen 1300 und 1 mg g-Strophanthin 1400 Herzen, das Verhältnis der Toxizität am Froschherzen ist also 1 : 32,5 : 35 (gegen 1 : 80 : 50 an der Maus). Die Schärfe des Nachweises der für die Maus gleich giftigen Gaben von Digitannoid und von Strophanthinen mit Hilfe des Froschherzens ist also verschieden. Für Gaben von gleicher Giftigkeit an der Maus ist der Nachweis am Froschherzen für Digitannoid mehr als zweimal so empfindlich als für Strophanthine.

Auch die Art der Vergiftung durch Strophanthine und durch Digitannoid ist nicht völlig gleich. Die Strophanthine wirken an der Maus neben ihrer Herzgiftigkeit mehr als Nervengifte, während die Digitannoide elektiver auf das Herz wirken.

Als Beispiel für den Vergiftungsverlauf durch Digitannoid gebe ich das Protokoll eines mit 0,16 mg pro 1 g angestellten Versuches.

Versuch 51.

Maus, 20 g Körpergewicht, erhält um 5,17—5,18 Uhr 0,16 ccm 2%iger schwach alkalischer Digitannoidlösung = 3,2 mg, d. i. 0,16 mg = 6,5 FHD pro 1 g innerhalb 1 Minute in die Schwanzvene. $^1/_2$ Minute nach der Injektion Dyspnoe, sonst ist das Tier munter. 4 Minuten nach der Injektion bereits sehr starke Dyspnoe, das Tier kann nur ungeschickt laufen (Parese der Vorderbeine). 6 Minuten nach der Injektion schwerste Dyspnoe, die nach Bewegungen deutlich zunimmt, das Tier kann aber auf Reiz noch laufen (Vergiftungsgrad I). Dazwischen liegt

es in mehr passiver Lage mit dem Bauche der Unterlage auf und hält den Kopf nicht mehr normal aufrecht. Von 5,30—5,37 Uhr bleibt der Zustand ziemlich unverändert. 16 Minuten nach der Injektion wird beginnende Besserung der Dyspnoe notiert; 20 Minuten nach der Injektion hat die Dyspnoe deutlich abgenommen, die Prostration ist geringer und das Tier bewegt sich spontan und läuft weniger ungeschickt. 25 Minuten nach der Injektion besteht zwar noch Dyspnoe, die bei Bewegungen zunimmt, aber sonst keine Erscheinungen mehr.

Die Versuchsresultate sollen im übrigen wieder nur in tabellarischer Übersicht gegeben werden.

Nach letalen Digitannoidgaben findet sich innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Injektion ein erheblicher Giftrest im Blute vor. Nach eben nicht mehr tödlichen Gaben dagegen sind bereits nach 10 Minuten 80—93 % der injizierten Giftmenge aus dem Blute verschwunden, während z. B. 8 Minuten nach letaler Gabe noch ein großer Giftrest (54 %) gefunden wurde.

Kleinere Gaben Digitannoid verschwinden schon in den ersten Minuten nach der Injektion sehr vollständig aus dem Blute. Sie sind schon nach 3—4 Minuten bis auf einen Giftrest von etwa 10 % aufgenommen; große Gaben erreichen, wenn sie ausnahmsweise so lange vertragen werden, die gleiche Aufnahme erst nach etwa 15 Minuten.

Sowohl von großen als von kleinen Gaben bleibt ein geringer Giftrest — wenigstens qualitativ — lange Zeit nachweisbar. Nur in einigen Ausnahmefällen fand ich schon innerhalb der ersten halben Stunde nach der Injektion trotz Fortbestehens der Vergiftungssymptome nahezu vollständige Entgiftung des Blutes. So bestand z. B. in Versuch 52 25 Minuten nach der Injektion einer großen Dosis noch sehr schwere Dyspnoe, und es war im Vergleich zum

Tabelle 7.

Digitannoid, letale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
7	21	200	0,24	9,7	III	3	27	24—25	90	10
5	20	200	0,25	10,0	III	8	28	12—14	54	46
8	20	160	0,2	8,0	III	4	23	10	44	56
24	14	120	0,21	8,5	II	15	24	3	12,5	87,5

Tabelle 8.

Digitannoid, eben nicht mehr tödliche Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
42	17	104	0,15	6,1	0—I	3	17	8	52	48
	21	128	0,15	6,1	0—I	3				
41	20	120	0,15	6,0	I	5	17	8	52	48
47	22	130	0,15	6,0	II	5	17	6	44	56
22	17	120	0,18	7,0	—	10	20	2	10	90
23	17	120	0,18	7,0	I	10	20	4	20	80
49	20	140	0,18	7,0	I—II	10	20	1	5	95
50	21	160	0,19	7,5	II	10	22	1,5	7	93
21	16	120	0,19	7,5	II	15	21	3	14	86
46	21	126	0,15	6,0	I—II	15	17	<1	6	94
20	18	120	0.17	6,0	I	15	19	0	0	100
52	17	120	0,18	7,0	II	25	20	0	0	100
	17									
51	20	130	0,17	6,5	II	25	18,5	0	0	100
10	20	120	0,15	6,0	II	35	17	<1	6	94

Tabelle 9.

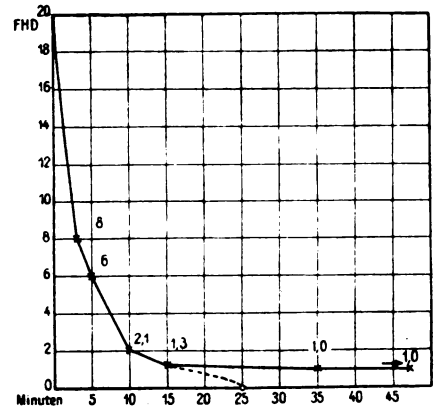
Digitannoid, kleine Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamtdosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht in mg	Dosis pro 1 g Körpergewicht in FHD	Vergiftungsgrad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD Anfangsgehalt	Giftgehalt des Blutes in FHD Giftrest	Prozent des Anfangsgehalts im Blute %	Prozent des Anfangsgehalts es fehlen %
39	22	88	0,10	4,0	0	3	11,4	1	8	92
40	22	104	0,12	4,7	0	4	13,5	1	7	93
44	29	88	0,072	3,0	I	5	8,2	1	12	88
45	28	125	0,09	4,5	I	5	12,8	2	16	84
38	23	88	0,095	3,8	I	5	10,9	1	9	91
43	29	112	0,096	3,8	I	5	11,0	1	4	96
9	20	80	0,1	4,0	0	60	11,4	1	4	96

Höhepunkte der Vergiftung noch keine deutliche Besserung eingetreten, in Versuch 51 war die Besserung nur eine geringe; dennoch fand sich schon nach 25 Minuten kein nachweisbarer Giftrest mehr im Blute. In anderen Fällen war dagegen, wie bei den Strophanthinen,

selbst 35 und 60 Minuten nach der Injektion noch die einer Froschherzdosis entsprechende Giftquantität in 0,2 ccm Mäuseserum nachweisbar.

Konstruiert man aus den Versuchen, die das Schicksal ungefähr gleichgroßer Digitannoidgaben (6—7,5 FHD pro 1 g) in Tabelle 8 belegen, eine Kurve ihres Verschwindens aus dem Blute, so zeigt dieselbe das gleiche Bild (Kurve 7) wie bei den Strophanthinen: sehr raschen Abfall und ein nachfolgendes längeres Festhalten eines geringen Giftrestes im Blute. Das Schicksal der in gut wasserlöslicher Form intravenös injizierten Digitalisglykoside im Warmblüterkörper zeigt also keinen wesentlichen Unterschied im Vergleiche mit dem Verhalten der Strophanthine.



Kurve 7. Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion eben noch ertragener Gaben von Digitannoid im Blute nachweisbaren Giftreste.

Ein Vergleich des Schicksals der großen Digitannoidgaben in Tabelle 7 mit dem der kleinen in Tabelle 8 zeigt noch deutlicher als bei den Strophanthinen, daß große Dosen in den ersten Minuten wesentlich langsamer aufgenommen werden als keine. Es sind nach etwa 3—5 Minuten von den großen Gaben noch etwa 50% im Blute verblieben, von den kleinen aber nur etwa 10% (im Durchschnitt von sechs Versuchen). Doch handelt es sich nur um eine Verzögerung in der Aufnahme großer Gaben, denn der Unterschied gleicht sich in der Folge aus, so daß etwa 10 Minuten nach der Injektion großer Gaben ungefähr die gleiche Aufnahme erreicht ist wie 5 Minuten nach der Injektion kleiner.

Hält man endlich den Verlauf der Aufnahme in die Gewebe mit den zeitlichen Verhältnissen des Vergiftungsverlaufs zusammen.

der sich nach der intravenösen Injektion von Digitannoid entwickelt, so ergibt sich wiederum wie bei den Strophanthinen, daß das Verschwinden des Giftes aus dem Blute dem Höhepunkte der Vergiftung vorangeht. Wie in dem angeführten Versuchsprotokoll war auch sonst die maximale Vergiftung nach den nicht mehr tödlichen Gaben etwa 4—5 Minuten nach der Injektion erreicht und blieb weitere 5—10 Minuten in unveränderter Schwere bestehen. Die Vergiftung erreicht also erst den Höhepunkt zu einer Zeit, in der schon mindestens 50% des Gifts aus dem Blute verschwunden sind, und sie besteht noch in gleichem Grade fort, während nur mehr geringe Giftreste zirkulieren. Die Erholung erfolgt immer langsam, deutlich langsamer als nach Strophanthingaben. Es besteht oft noch 30—45 Minuten nach der Injektion von Digitannoid schwere Dyspnoe, obgleich das Gift zu dieser Zeit nur noch qualitativ im Blute nachweisbar ist, ja schon nahezu vollständig daraus verschwunden sein kann. Die Vergiftungssymptome gehen also dem Giftgehalte des Blutes keineswegs parallel, sondern folgen ihm mit einer deutlichen Verspätung nach. Dies Verhalten erklärt sich zwanglos, wenn man nicht die Gegenwart des Giftes in der Gewebsflüssigkeit sondern erst seine Einwirkung auf die giftempfindlichen Elemente nach der Aufnahme in die Gewebe als Ursache der Vergiftung ansieht.

Schlußfolgerungen.

Es hat sich ergeben, daß der größte Teil der intravenös injizierten Digitalissubstanzen sehr rasch aus dem Blute verschwindet, daß sich die Aufnahme aber weiterhin verzögert, so daß ein Giftrest selbst nach kleinen Gaben mitunter 30—60 Minuten lang im Blute nachweisbar bleibt. Zu welchem Zeitpunkte das Blut gänzlich giftfrei wird, ist allerdings nach unseren Versuchen nicht zu entscheiden, da die Nachweisbarkeit des Giftrestes an der Empfindlichkeit des Froschherzens ihre Grenze findet und wir überdies die Empfindlichkeit dieses Testobjekts im Interesse der Sicherheit der Beobachtungen nur bis zur Einwirkungszeit von 2 Stunden ausnützten. Immerhin fand ich in mehreren Versuchen auch schon zur Zeit noch bestehender Vergiftung 15 und 25 Minuten nach der Injektion keinerlei Andeutung einer Giftwirkung mehr im Serum der Tiere.

Auf den ersten Blick erscheinen meine Ergebnisse mit denen von Lhotàk am Kaninchen unvereinbar. Doch steht sein Befund, daß die tödliche Strophanthingabe nach intravenöser Injektion bei durch Kreuzzirkulation verbundenen Tieren beide Tiere vergiftet, kaum im Widerspruch zu dem von mir beobachteten allmählichen Verschwinden des

Giftes aus dem Blute. Es ist nach dem Ausfall meiner Versuche an der Maus sehr wohl begreiflich, daß die Aufnahme großer Gaben durch die Gewebe den Giftgehalt des Blutes in dem Blutspenderkaninchen nicht sogleich so vollständig abschwächen konnte, daß das blutempfangende Tier verschont blieb. Anders steht es mit dem Digitoxinversuch Lhotàks, in welchem die einfach letale Gabe am Kaninchen sofort zu verschwinden schien, so daß das zweite, mit dem ersten Tier durch Kreuzzirkulation verbundene Kaninchen nicht oder nicht tödlich vergiftet wurde. Dieser Versuch ist aber mit den meinigen an der Maus nicht vergleichbar, da Lhotàk das krystallisierte, in Wasser völlig unlösliche Digitoxin in starken (bis 90%) alkoholischen Lösungen injizieren mußte, während in meinen Versuchen die Aktivglykoside der Digitalis als Digitannoid-Alkaliverbindungen in gut wasserlöslicher Form zur Anwendung kamen.

Die anfänglich rasche Entgiftung des Blutes kann nur auf eine Aufnahme der Digitalissubstanzen durch die Gewebe bezogen werden. Was aus ihnen in den Geweben selbst wird, darüber sagen meine Versuche nichts aus. Da wir keine Methoden kennen, das einmal gebundene Gift aus den Geweben wieder frei zu machen, so ist eine chemische Veränderung nach der Bindung das Wahrscheinlichste.

Die Aufnahme des Giftes in die giftempfindlichen Gewebe bedingt die Vergiftung. Deshalb ist stets eine Latenzzeit vorhanden, ehe die Vergiftung auf den Höhepunkt gelangt. Während der Latenzzeit wird das Gift aus dem Blute aufgenommen, d. h. bis zur wirksamen Konzentration in den giftempfindlichen Organen gespeichert. Im weiteren Verlaufe kann die Giftwirkung bei praktisch schon giftfreiem Blute oder bei einem sehr geringen Giftgehalte desselben fortbestehen, d. h. die einmal aufgenommenen Digitalissubstanzen werden im Gewebe längere Zeit festgehalten. Da aber ein Giftrest im Blute in der Regel noch nachgewiesen werden kann, während die Tiere sich schon sehr vollständig erholt haben, so liegt es nahe, den Giftverbrauch im weiteren Verlaufe der Vergiftung auf »Nebenaffinitäten« zu beziehen, durch welche nicht giftempfindliche Organe die Digitalissubstanz dem Blute entziehen. Auch die Niere wirkt — wenigstens für Strophanthine — bei der Entgiftung mit.

In bezug auf die Latenzzeit der Wirkung verhalten sich die giftempfindlichen Organe des ganzen Organismus nicht anders als das isolierte Froschherz, das gleichfalls, wie dies zuerst P. Trendelenburg[1]) gezeigt hat, selbst durch maximale Gaben niemals ohne Latenzzeit vergiftet wird. Der weitere Verlauf des Vergiftungsvorganges gestaltet sich aber nach meinen Versuchen beim ganzen Orga-

1) P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 256.

nismus anders als beim isolierten Herzen, da sich das Blut nach intravenöser Injektion am ganzen Tiere weit rascher des größten Teils einer tödlichen Gabe zu entledigen vermag, während das Froschherz den Digitalislösungen, die in kurzer Zeit tödlich wirken, nur sehr wenig Gift entnimmt. Da wir keinen Anlaß haben, dem Warmblüterherzen einen im Vergleich zum Froschherzen unverhältnismäßig großen Digitalisverbrauch zuzuschreiben, so gelangt man zu der Annahme, daß bei dem Verschwinden des Giftes aus dem Blute auch Nebenaffinitäten anderer Gewebe mitwirken. Sie können sich in giftempfindlichen Organen finden; so gibt sich das Eindringen des Gifts ins Zentralnervensystem auch bei guter Herztätigkeit schon durch Dyspnoe, mitunter durch Krämpfe und endlich durch Respirationsstillstand kund. Außerdem ist aber zu vermuten, daß auch nichtgiftempfindliche Gewebe das Gift aufnehmen. Für diese Annahme sprechen auch Beobachtungen nach subkutaner Zufuhr, über die später berichtet werden soll.

Aus dem Verlaufe des Verschwindens der Digitalissubstanzen aus dem Blute ergeben sich vielleicht auch einige Anhaltspunkte für unsere Vorstellungen über den Mechanismus ihrer Aufnahme. Die Beobachtungen lassen sich dahin formulieren, daß mit der zunehmenden Sättigung der Gewebe die Aufnahme weiterer Giftmengen abnimmt. Für ein solches Verhalten sprechen auch die später mitzuteilenden Ergebnisse bei allmählicher Resorption von Digitalissubstanzen. Nach intravenöser Einverleibung erreicht die Sättigung der Gewebe schon nach wenigen Minuten einen je nach der angewandten Giftmenge verschieden hohen Grad; beim Herannahen bzw. bei Erreichung eines Sättigungspunktes nimmt dann die Bindung weiteren Giftes ab. Dann kann die Vergiftung abklingen, obgleich noch ungebundenes Gift im Blute zirkuliert. Mit der Annahme, daß die Digitalissubstanzen durch Adsorption aufgenommen werden, ist der Typus ihres Verschwindens aus dem Blute wohl vereinbar, denn für Adsorptionsvorgänge ist es gerade charakteristisch, daß die aufgenommene Menge bei steigender Konzentration verhältnismäßig nur wenig zunimmt. So würde sich der wesentlich größere Giftrest im ersten Stadium der Aufnahme größerer Gaben, d. h. deren langsamere Aufnahme, erklären. Im weiteren Verlaufe des Vorganges folgt aber, wie wir aus anderen Versuchen wissen, der Aufnahme der Digitalissubstanzen eine irreversible feste Bindung nach, in der sie zwar noch zerstört, aber nicht mehr ausgewaschen werden können.

Zusammenfassung.

Aus dem Zusammenhalte aller Befunde lassen sich folgende Schlüsse ziehen.

1. Die untersuchten Digitalissubstanzen: k-Strophanthin, g-Strophanthin und die Aktivglykoside der Digitalisblätter in Form ihrer leicht alkalilöslichen Tannoidverbindungen, sind nach intravenöser Injektion im Blute von Mäusen durch den biologischen Nachweis mit Hilfe der typischen Digitaliswirkung auf das isolierte Froschherz gut nachzuweisen. Die Ermittlung derjenigen Verdünnung des Blutserums, die noch einen bestimmten Wirkungsgrad der Vergiftung am Froschherzen herbeizuführen vermag, ließ sich zu einer quantitativen Methode von genügender Genauigkeit ausarbeiten, durch die der Giftrest im Blute der Versuchstiere nach »Froschherzdosen« bestimmt und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion mit dem berechneten Anfangsgehalte an injiziertem Gift verglichen werden konnte.

2. Der weitaus größte Anteil der injizierten Digitalissubstanzen verschwindet schon innerhalb 10—15 Minuten aus dem Blute. Nach dieser Zeit ist nur noch ein Giftrest von etwa 5—10% der injizierten Menge im Blute enthalten und bleibt meist längere Zeit (bis 60 Minuten) noch nachweisbar. In bezug auf diesen anfänglich raschen Abfall der Giftkonzentration und den verhältnismäßig langen Verbleib eines geringen Giftrestes im Blute verhalten sich die untersuchten Substanzen prinzipiell gleich.

3. Vergleicht man die Kurve des Verschwindens aus dem Blute mit den Vergiftungssymptomen, so läßt sich feststellen, daß der Höhepunkt der Vergiftung erst nach 4—5 Minuten, d. h. zu einer Zeit erreicht wird, in der schon 50—80% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden sind. Dagegen dauert die Vergiftung in unveränderter Schwere oft bis 15 und 25 Minuten an, obgleich zu dieser Zeit nur noch ein sehr geringer Giftrest zirkuliert. Die Vergiftungssymptome folgen somit der Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe erst nach, das aufgenommene Gift wirkt aber noch weiter, während die Entgiftung des Blutes allmählich vor sich geht.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.
(Vorstand: Prof. Dr. med. J. C. Bock.)

Über die Wirkung der Jodide auf die Zirkulation.

Von

Dr. med. **Johannes Buchholtz.**

(Mit 2 Kurven.)

Die Jodide — KJ und NaJ — werden bei Herz- und Gefäßkrankheiten fortwährend in großer Ausdehnung in der Klinik angewandt, indem sie nach der Ansicht vieler Kliniker einen vorteilhaften Einfluß auf diese Leiden ausüben, auch wenn diese nicht syphilitischer Natur sind. Worauf diese Wirkung beruht, ist nicht aufgeklärt, wie man sich auch nicht darüber einig ist, ob die Jodide überhaupt bei diesen Leiden von Wirkung sind. So meint Cushny[1]), daß die Jodide bei Herz- und Gefäßkrankheiten keine Wirkung ausüben, und daß es überflüssig ist, sie anzuwenden, während Capps[2]) aus seiner Durchmusterung der Literatur herausliest, daß es die verbreitetste Ansicht ist, daß die Jodide auf diese Krankheiten einen vorteilhaften Einfluß ausüben.

See und Lapicque[3]) fanden, daß das Jodkalium erst eine von schnellem Puls und Gefäßverengerung begleitete Blutdrucksteigerung und sodann einen von Gefäßerweiterung begleiteten Blutdruckabfall hervorruft. Sie betrachteten erstere Wirkung als eine Kaliumwirkung, während sie letztere für eine Jodwirkung ansahen, indem sie diese Wirkung auch bei Jodnatrium vorfanden. Diese Wirkung

1) Textbooks of pharmacology 1915, S. 524.

2) Journal of the American medical association 1912, Bd. 59, S. 1350.

3) Bull. de l'acad. Nr. 40, S. 328 (referiert nach Virchow-Hirsch, Jahresberichte 1889, I, S. 376).

— Gefäßerweiterung und Blutdruckabfall — bewirkte einen gesteigerten Blutreichtum in der Lunge und dadurch eine reichlichere Sekretion und Expektoration; das Jodkalium rief dagegen ihrer Ansicht nach eine Steigerung der Herzaktion und eine Erweiterung der Koronararterien hervor und soll somit bei Herzleiden wirksam sein, während das Jodnatrium bei diesen Krankheiten unnütz sein soll.

Die von See und Lapicque beschriebene Blutdrucksteigerung nach Jodkalium kann jedoch nicht auf einer Kaliumwirkung beruhen, indem Kalium, wie von Hald[1]) nachgewiesen, entweder auf den Blutdruck keine Wirkung ausübt, oder wenn die Kaliumkonzentration im Blute etwas über die Norm ansteigt, einen rapiden Blutdruckabfall hervorruft.

Romberg[2]) hat als der erste die Ansicht ausgesprochen, daß die Wirkung der Jodide bei gewissen Herz- und Gefäßleiden möglicherweise darauf beruhe, daß sie die Viskosität des Blutes herabsetzen, und Müller und Inada[3]) fanden in Übereinstimmung damit, daß eine längere Zeit hindurch fortgesetzte Anwendung von Jodiden beim Menschen eine Herabsetzung der Viskosität des Blutes hervorrief. Diese Beobachtung ist jedoch späterhin von Determann[4]) bestritten worden, der bei seinen Versuchen mit Eingabe von Jodkalium an Patienten mit verschiedenen Krankheiten (nicht Blut- oder Herzkrankheiten) bald eine Steigerung, bald eine Verminderung der Viskosität des Blutes vorfand.

Inwiefern experimentell eine Wirkung der Jodide auf die Zirkulation nachzuweisen ist, ist auch noch nicht mit Sicherheit klargelegt worden. Boehm und Berg[5]), die mit Hunden und Kaninchen experimentierten, denen intravenös große Mengen von Jodnatrium (etwa 1 g pro Kilogramm) injiziert wurden, konnten keine Wirkung der Jodide auf den Blutdruck nachweisen; sie fanden, daß Hunde NaJ-Injektionen gegenüber weniger widerstandsfähig sind als Kaninchen, indem die Hunde im Laufe von einigen Stunden nach der Injektion von 0,7—0,8 g NaJ pro Kilogramm an einer akuten Jodvergiftung starben, während die Kaninchen diese Gabe überlebten. Stockmann und Charteris[6]) konnten bei ihren Versuchen auch keine Wirkung der Jodide auf Blutdruck oder Puls nachweisen.

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 227.
2) Kongreß für innere Medizin 1904.
3) Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, Bd. 48, II, S. 1751.
4) Ebenda 1908, S. 871.
5) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 329.
6) British medical Journal 1901, II, S. 1520.

Frey[1]) hat in einer Reihe von Versuchen mit Kaninchen, bei denen durch intravenöse Injektion von NaJ Diurese hervorgerufen wurde, den Gehalt des Blutes an NaJ sofort nach der Injektion und zu Ende des Versuches bestimmt. Es liegen in Freys Versuchen keine starken Schwankungen des jede fünfte Minute gemessenen Blutdruckes vor, auch nicht, wo nach einer Injektion von großen NaJ-Mengen im Blute eine hohe NaJ-Konzentration besteht. Es wurden so in einem von Freys Versuchen (Nr. 2) einem 1500 g wiegenden Kaninchen im Laufe von 10 Minuten 200 ccm einer 2,2 %igen NaJ-Lösung intravenös injiziert; 5 Minuten nach Beendigung der Injektion wurde der Gehalt des Blutes an NaJ auf 0,84 % bestimmt; nach den Werten zu urteilen, die Frey für den jede fünfte Minute gemessenen Blutdruck angibt, scheint der große NaJ-Gehalt des Blutes keine hervortretende Wirkung auf den Blutdruck ausgeübt zu haben. Frey zielt aber bei seinen Versuchen nicht besonders auf diese Frage ab und erörtert sie somit auch nicht.

Lehndorff[2]) stellte Versuche an mit urethanisierten, kurarisierten Katzen, denen er 7—8 ccm einer 2,7 %igen NaJ-Lösung mit recht großer Geschwindigkeit (23 Sekunden) in eine Vena jugularis injizierte, während er gleichzeitig den Blutdruck beobachtete und plethysmographische Messungen des Herzens und der Unterextremitäten anstellte. Die Injektion der NaJ-Lösung rief bei diesen Tieren eine kurzwierige Verminderung des Pulsvolums des Herzens und einen mäßigen Blutdruckabfall hervor, auf die nach etwa 20 Sekunden eine einige Minuten dauernde Blutdrucksteigerung und Vergrößerung des Pulsvolums des Herzens gefolgten. Auf Grund seiner Versuchsresultate meint Lehndorff, daß die vorteilhafte Wirkung der Jodide bei Herz- und Gefäßleiden darauf beruht, daß die Jodide die von ihm beobachtete Blutdrucksteigerung hervorrufen, die von einer Vergrößerung des Schlagvolums des Herzens herrührt.

Ein naheliegender Einwand gegen Lehndorffs Versuche ist es, daß man, und zwar besonders bei narkotisierten, kurarisierten Tieren mit langsamer Zirkulation durch eine schnell ausgeführte intravenöse Injektion einer so großen Gabe wie 8 ccm 2,7 %iges NaJ sicherlich, wenn auch nur für eine kürzere Zeit, eine so hohe Konzentration von NaJ im Herzen erzeugt, wie man sie nie nur annäherungsweise im Blute erzielt, auch nicht bei großen therapeutischen Gaben, wo die Resorption und der Übergang ins Blut stufenweise vonstatten gehen. Die Wirkungen, die Lehndorff beobachtet hat, sind als die Reak-

1) Pflügers Archiv 1911, Bd. 139, S. 512.
2) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, S. 224.

tionen des Herzens gegen die plötzliche, sogleich vorübergehende Einwirkung einer großen Jodnatriumgabe zu betrachten, und wir sind auf Grundlage dieser Untersuchungen nicht imstande zu beurteilen, wie die Herzarbeit von einer allmählich gesteigerten Jodnatriumzufuhr beeinflußt wird.

Etwas Sicheres betreffs einer andauernden Wirkung der Jodide auf den Kreislauf läßt sich deshalb aus Lehndorffs Versuchen nicht schließen. Will man die Wirkung eines Stoffes auf den Organismus untersuchen und gleichzeitig den Vorteil der intravenösen Zufuhr wahren, muß man, wie Bock[1]) hervorhebt, den Stoff durch langsame, gleichmäßige, kontinuierliche Infusion einführen.

Neuerdings haben Salant und Livingstone[2]) sowohl die Wirkung von Jod als die von Jodnatrium auf isolierte Froschherzen untersucht. Sie fanden, daß das Jod die Herztätigkeit störte, indem es nach kurzer Wirkung in Konzentrationen von 1 : 300000 bis 1 : 5000 Unregelmäßigkeiten, mangelhafte Diastole und vollständigen Stillstand hervorrief. Die Wirkung ließ sich durch Ausspülung nicht vollständig beseitigen, es lag also eine Beschädigung des Herzens vor. Enthielt die Nährflüssigkeit neben dem Jod ganz wenig Olivenöl, übte das Jod fast keine Wirkung auf das Herz aus. Ferner fanden sie, daß das Jodnatrium in der Ringerschen Lösung in den Konzentrationen 0,5 bis 1 bis 2% eine Herabsetzung der Herzarbeit bewirkte, was aber auf einer osmotischen Wirkung beruhte. Ersetzten sie einen Teil des Natriumchlorids der Ringerschen Lösung durch Jodnatrium, so daß die Lösung weniger hypertonisch wurde, fanden sie, daß das Jodnatrium in Konzentrationen von 1 bis 1,5% mitunter eine Herabsetzung der Größe des Ausschlags ergab, mitunter eine Steigerung des Rhythmus und mitunter ohne Wirkung war. In allen Fällen war die Wirkung am ausgesprochensten an geschwächten Herzen; sie war eine vorübergehende und ging zurück, wenn das Herz wieder mit gewöhnlicher Ringerscher Lösung gefüllt wurde.

Die Wirkung der Jodide auf Herzarbeit und Blutdruck ist somit noch nicht hinreichend aufgeklärt worden. Es sollen im Folgenden einige Untersuchungen erörtert werden, die ich über diese Frage angestellt habe. Meine Untersuchungen unterscheiden sich dadurch von den früheren, daß sie an Säugetieren angestellt wurden, deren Herz in situ arbeitete, und ferner namentlich dadurch, daß es mit der in einem früheren Aufsatz[3]) beschriebenen Methode zur Mikrobestimmung

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 183.
2) The American Journal of physiology vol. 41, Nr. 2, August 1916.
3) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 289.

von Jod im Blute möglich war, die Jodkonzentration im Blute zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Versuches zu bestimmen.

Bei diesen Versuchen wurde das Jodnatrium kontinuierlich mittels des Bockschen[1]) Apparates in eine Vena saphena infundiert, während gleichzeitig Blutproben zur Jodbestimmung entnommen und der Blutdruck in einer Arteria carotis gemessen wurde. Einer von den Versuchen fand an einem in situ ad modum Bock[2]) isolierten Herzen statt. Die Tiere wurden in allen Versuchen auf einen erwärmten Operationstisch aufgebunden, und man sicherte sich durch wiederholte Temperaturmessungen während des Versuches, daß ihre Körpertemperatur sich konstant erhielt. Der Blutdruck wurde während des ganzen Versuches verzeichnet; die in den Tabellen und Kurven angegebenen Werte desselben wurden durch planimetrische Messungen der Blutdruckkurve zu den betreffenden Zeitpunkten bestimmt.

Versuch 1.

Kaninchen, Gewicht 3220 g, Urethannarkose (5 g Urethan per os).

Im Laufe von 2 Stunden wurden 123,5 ccm einer isotonischen NaJ-Lösung infundiert. Im ganzen wurden 2,397 g Jod infundiert; pro Kilogramm und Minute 0,3196 ccm mit 0,006204 g J. Der Blutdruck wurde in einer Arteria carotis gemessen.

Tabelle 1.

Probe entnommen	Jod im Blute %	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
12,10 Uhr p. m.	—	105,5[3])	—
12,20 Uhr p. m.	—	103,5	12,20 Uhr Anfang der Infusion.
12,30 Uhr p. m.	0,042	105	—
12,50 Uhr p. m.	0,064	94,5	—
1,20 Uhr p. m.	0,128	81,5	—
1,50 Uhr p. m.	0,168	83,5	—
2,20 Uhr p. m.	0,184	82,2	2,20 Uhr Ende der Infusion.
2,30 Uhr p. m.	—	79,3	—
2,50 Uhr p. m.	0,173	79,3	—
3,00 Uhr p. m.	—	78,7	—

Das Tier wird getötet. Das Serum enthält 0,176 % Jod.

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S, 177.

2) Ebenda Bd. 41, S. 158.

3) Der Blutdruck wurde während des ganzen Versuchs verzeichnet; die Blutdruckkurve war ganz regelmäßig; die angeführten Werte sind Mittelwerte des Blutdruckes zu den betreffenden Zeitpunkten.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, blieb der Blutdruck von der Infusion recht unbeeinflußt; er bot einen mäßigen Abfall dar, der jedoch nicht größer ist, als man ihn oft bei einem Tier antrifft, das mehrere Stunden hindurch in tiefer Narkose aufgebunden war. Von einer durch die Infusion der großen Menge Salzlösung hervorgerufenen Hydrämie war sicherlich in diesem Versuch keine Rede. Auch in einem Umfang wie dem hier in Frage stehenden ruft die langsame Infusion einer isotonischen NaJ-Lösung bei Kaninchen keine nennenswerten Abänderungen des Hämoglobinprozentsatzes des Blutes hervor, was ich zu wiederholten Malen in anderen ähnlichen Versuchen Gelegenheit hatte zu beobachten. Dies stimmt gut überein mit der Beobachtung von Bock[1]), daß die langsame Infusion großer Mengen von isotonischen KCl-Lösungen auch keine Hydrämie bewirkt.

Es wurden jedoch in diesem Versuche dem Tier recht bedeutende Jodmengen infundiert; so wurden im ganzen während der 2 Stunden, die die Infusion dauerte, 2,397 g Jod infundiert, und der Jodprozentsatz des Blutes stieg bis auf 0,184% Jod, und dennoch war der Blutdruck noch 82,2 mm Hg. Von den von Lehndorff beschriebenen Wirkungen sah man überhaupt nichts in diesem Versuche. Es liegt überhaupt in diesem Versuche keine deutliche Wirkung auf die Zirkulation vor, auch nicht nach Infusion von großen Jodnatriummengen.

Um nun zu untersuchen, ob das Jod bei höheren Konzentrationen im Blute eine Wirkung, und zwar namentlich, wie zu erwarten, eine schädliche Wirkung habe, stellte ich noch zwei Versuche an, die ich hier mitteilen werde. Die Jodkonzentration des Blutes wurde in diesen Versuchen bis auf Werte gesteigert, die vielmal größer sind als diejenigen, die man auch bei heroischen therapeutischen Gaben erzielen kann.

Versuch 2.

Kaninchen, 2600 g Gewicht.

6. XI. 10 Uhr a. m. Nephrectomia duplex in Äthernarkose.

3 Uhr p. m. Infusion einer 4,4%igen NaJ-Lösung in die Vena saphena dextra. Die Infusion dauerte bis zum Eintritt des Todes 5,53 Uhr. Im ganzen wurden 355,3 ccm mit 12,79 g Jod infundiert, d. h. 4,796 g J pro Kilogramm des Tieres. Die Infusion fand ohne Narkose statt.

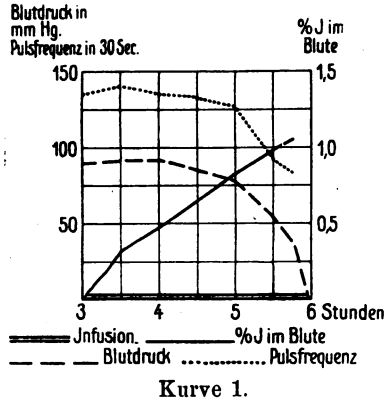
1) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 177.

Tabelle 2 (zu Kurve 1).

Probe entnommen	Jod im Blute %	Jod pro Kilogramm g	Blutdruck mm Hg	Puls	Respiration	Bemerkungen
3,00 Uhr p. m.	—	—	90,5	270	50	3,00 Uhr p. m. Beginn der Infusion.
3,10 Uhr p. m.	0,102	—	95,4	284	40	—
3,20 Uhr p. m.	0,196	—	91,4	292	44	—
3,30 Uhr p. m.	0,338	—	93,4	284	42	—
3,45 Uhr p. m.	0,397	—	93,4	268	47	—
4,00 Uhr p. m.	0,489	1,663	93,8	272	49	—
4,15 Uhr p. m.	0,550	—	88,2	272	50	—
4,30 Uhr p. m.	verloren	—	85,8	268	52	—
4,45 Uhr p. m.	0,759	—	80,3	274	51	—
5,00 Uhr p. m.	0,829	3,327	78,9	242	49	—
5,15 Uhr p. m.	0,906	—	65,7	180	51	—
5,30 Uhr p. m.	0,987	—	56,2	184	52	—
5,45 Uhr p. m.	1,049	—	38	171	44	—
5,53 Uhr p. m.	1,049	4,796	8	80	0	Eintritt des Todes.

Die Sektion ergab nichts Besonderes; ein wenig nicht blutige Flüssigkeit im Peritoneum (1,045 % J). Das Serum enthält 1,104 % J und 0,210 % Cl.

Der in der Tabelle 2 und Kurve 1 dargestellte Versuch (Versuch Nr. 2) fand an einem Kaninchen statt, an dem 5 Stunden vorher eine doppelseitige Nephrektomie ausgeführt worden war. Es wurde in die Vena saphena eine 4,4 %ige NaJ-Lösung infundiert; davon wurden im ganzen, bis der Tod nach ungefähr 3 Stunden eintrat, 355,3 ccm mit 12,47 g J oder 4,796 g J pro Kilogramm infundiert. Der Jodprozentsatz des Blutes wurde jede 15. Minute bestimmt. Wie aus Tabelle 2 und aus Kurve 1, welche die Schwankungen des Jodprozentsatzes des Blutdruckes und der Pulsfrequenz graphisch darstelle, hervorgeht, nahm der Jodprozentsatz des Blutes während der ganzen Infusion, wie zu erwarten war, ganz gleichmäßig zu, bis er beim Eintritt des Todes 1,049 % J betrug.



Kurve 1.

Der Blutdruck hielt sich während der beiden ersten Stunden recht konstant; so betrug er vor der Infusion 90,5 mm Hg und nach einstündiger Infusion bei einem Jodprozentsatz des Blutes von 0,49 % J 93,5 mm Hg; darauf nahm er etwas ab, betrug jedoch eine Stunde später noch 78,9 mm Hg bei einem Jodprozentsatze des Blutes von 0,83 % J. Danach nahm aber der Blutdruck rapid ab, betrug 15 Minuten später 65,7 mm Hg bei 0,906 % J im Blute und 30 Minuten später nur 38 mm Hg bei 1,049 % J im Blute.

Ähnlich verhielt es sich mit der Pulsfrequenz, indem auch diese die ersten 2 Stunden ziemlich unbeeinflußt war; erst nachdem der Jodprozentsatz des Blutes bis auf über 0,83 % J angestiegen war, wurde der Puls immer langsamer, bis der Tod eintrat. Die Respiration schien ganz unbeeinflußt. Daß die Pulsfrequenz gleichzeitig mit dem beginnenden Abfall des Blutdruckes abnimmt, deutet zunächst darauf, daß der Blutdruck abnimmt, weil das Herz angegriffen wird. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der bei einer Jodkonzentration im Blute von 0,83—0,906 % eintretende Blutdruckabfall davon herrührt, daß die Jodide bei dieser enormen Jodkonzentration eine schädliche Wirkung auf das Herz ausüben; es läßt sich aber andererseits nicht ausschließen, daß der Blutdruckabfall ganz oder teilweise davon herrührt, daß das nephrektomierte Tier bei der fortwährenden Zufuhr von hypertonischer Salzlösung am Ende des Versuches nicht länger vermocht hat, die Isotonie des Blutes aufrecht zu erhalten. Das Blut ist wahrscheinlich hypertonisch geworden, so daß die schädliche Wirkung auf das Herz auch hierauf beruhen kann.

Das Serum enthielt in diesem Versuch, als der Tod eintrat, nur 0,21 % Chlor, während Kaninchenserum nach Abderhalden[1]) normaliter 0,388 % Chlor zu enthalten pflegt. Das Blut ist also wahrscheinlich durch eine Regulationsvorkehrung von seiten des Organismus gegen die fortwährende Zufuhr von Jodiden in hypertonischer Lösung chlorärmer geworden.

Die obenstehenden Analysen des Serums zeigen, daß das Blut des Tieres am Ende des Versuches hypertonisch war.

Um nun zu untersuchen, ob das Jodnatrium auf das isolierte Säugetierherz eine Wirkung ausübt, untersuchte ich in einem Versuch (Nr. 3, Tabelle 3) die Wirkung desselben auf ein ad modum Bock[2]) isoliertes Kaninchenherz. Diese Methode bezweckt, den großen Kreislauf durch ein System von Glasröhren zu ersetzen, in das ein verstellbarer Widerstand eingeschaltet ist, der den normalen Kapillar-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898, Bd. 25, S. 65.
2) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 41, S. 158.

widerstand ersetzt. Das Blut zirkuliert also in einem System, das aus dem normalen Lungenkreislauf und dem künstlichen großen Kreislauf besteht, und eine Abänderung des Blutdruckes, der in einer Arteria carotis als Aortaseitendruck gemessen wird, muß somit bei konstantem Widerstand von einer Veränderung der Herzarbeit herrühren. In dem hier vorliegenden Versuch wurden die Jodnatriumlösungen langsam an der venösen Seite des Widerstandes in den großen Kreislauf injiziert, während die Blutproben zur Jodbestimmung einige Minuten später, nachdem eine vollständige Vermischung stattgefunden haben mußte, aus der arteriellen Seite entnommen wurden.

Versuch 3.

Kaninchen, 3160 g Gewicht.

23. XI. 12,00 Uhr 5 g Urethan per os. Das Herz ad modum Bock isoliert.

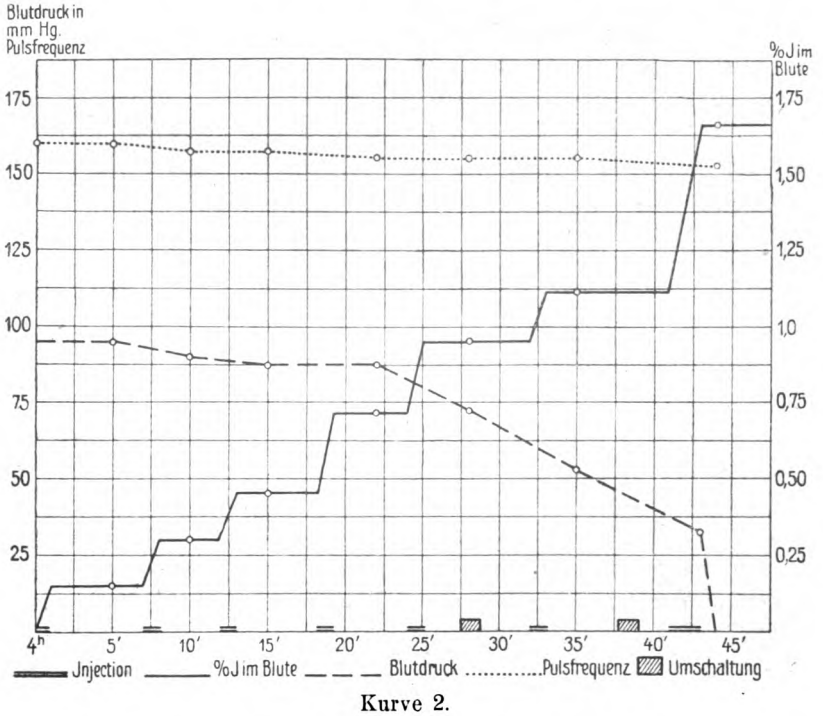
Tabelle 3 (zu Kurve 2).

Zeit	Jod im Blute %	Blutdruck	Puls	
23. XI. 4,00 Uhr p. m.	—	94,7	160	—
4,00 Uhr bis 4,01 Uhr p. m.	—	—	—	3,8 cg J
4,05 Uhr p. m.	0,133	95.2	160	—
4,07 Uhr bis 4,08 Uhr p. m.	—	—	—	7,6 cg J
4,10 Uhr p. m.	0,293	90	158	—
4,12 Uhr bis 4,13 Uhr p. m.	—	—	—	7,6 cg J
4,15 Uhr p. m.	0,443	88,8	158	—
4,18 Uhr bis 4,19 Uhr p. m.	—	—	—	15,2 cg J
4,22 Uhr p. m.	0,711	88	156	—
4,24 Uhr bis 4,25 Uhr p. m.	—	—	—	15,2 cg J
4,28 Uhr p. m.	0.952	73	156	
4,31 Uhr p. m.	—	71,8	146	Umschaltung[1]
4,32 Uhr bis 4,33 Uhr p. m.	—	—	—	22,8 cg J
4,35 Uhr p. m.	1,112	51,7	155	
4,38 Uhr p. m.	—	72	146	Umschaltung
4,41 Uhr p. m.	—	55,5	160	
4,41 Uhr bis 4,43 Uhr p. m.	—	—	—	38 cg J
4,43 Uhr p. m.	—	32,6	158	—
4,44 Uhr p. m.	1.67	9	152	—
4,45 Uhr p. m.	—	0	—	Herzschlag aufgehört.

Im ganzen 1,102 g J injiziert.

1) Unter Umschaltung verstehen wir eine Vermehrung des Widerstandes im künstlichen Kreislauf.

Aus der Versuchstabelle 3 und der graphischen Darstellung (Kurve 2), welche die Schwankungen der Jodkonzentration des Blutes sowie des Blutdruckes und des Pulses zeigt, sieht man, daß Blutdruck und Puls sich auch bei recht großen Jodkonzentrationen im Blute unverändert erhielten; so bestand noch bei 0,711% J im Blute ein Blutdruck von 88 mm Hg gegen einen normalen Blutdruck von 94,7 mm Hg, bevor überhaupt Jod injiziert wurde. Bei einem Jodprozentsatze von 0,952% tritt ein stärkerer Abfall des Blutdruckes ein, und danach nimmt der



Kurve 2.

Blutdruck trotz einer Vermehrung des Widerstandes, der bisher konstand gehalten war (s. Tabelle), bei weiteren Jodinjektionen rapid ab, bis der Tod bei einem Jodprozentsatze im Blute von 1,67% eintritt. Der Puls hielt sich bis zum Eintreten des Todes unverändert.

Der Versuch ergibt die schönste Übereinstimmung mit dem vorhergehenden (Nr. 2). Der Blutdruck begann in diesem Versuche (2) erst bei 0,83% J im Blute rapid abzunehmen, und in obenstehendem Versuche (3) findet man bei einem Jodprozentsatze von 0,711% die Herzarbeit unbeeinträchtigt, während sie bei 0,952% J im Blute herabgesetzt war.

Es kann somit darüber kein Zweifel bestehen, daß das Jod bei Konzentrationen von unter 0,8% J im Blute keinen Einfluß auf die Arbeit des Herzens oder den Blutdruck ausübt.

Auch in diesem Versuch war das Blut wahrscheinlich am Ende des Versuches hypertonisch, da die Möglichkeit einer Aufrechterhaltung der Isotonie selbstredend gering ist, wenn, wie hier, der ganze große Kreislauf ausgeschaltet ist. Die schädliche Wirkung des Jods auf das Herz, die man bei den hohen Konzentrationen beobachtet, kann daher möglicherweise darauf beruhen, daß das Blut hypertonisch ist; aber wahrscheinlich wirkt das Jod, wie die meisten anderen dem Organismus fremden Stoffe, bei hohen Konzentrationen im Blute herabsetzend auf die Arbeit des Herzens.

Oswald Loeb[1]) meint, daß die Jodwirkung im Organismus davon abhängig ist, ob die eingeführte Jodverbindung in den Lipoiden löslich ist, und daß die lipoidlöslichen Jodverbindungen daher die wirksamsten sind. So konnte er nach Eingabe solcher lipoidlöslichen Jodverbindungen J im Hirn nachweisen, während dies nach Eingabe von Jodiden nicht möglich war. Salant und Livingstone[2]) meinen, daß, je mehr ungesättigte Lipoide sich im Herzen finden, je größer die Wirkung des Jods darauf sein wird, namentlich wenn die Lipoide des Blutes nicht alles Jod haben binden können. Boruttau[3]) konnte nach Eingabe von Jodkalium J im Hirn und in anderen Nervengeweben, also einen Übergang von Jodiden in die Lipoide nachweisen, und Salant und Livingstone meinen daher, daß die Jodwirkung auf das Herz nach Eingabe von Jodiden davon abhängig sei, in welchem Umfang die Jodide von den Lipoiden des Blutes gebunden werden. In meinen Versuchen kann man sich jedoch schwerlich vorstellen, daß die große Jodidmenge im Blute oder vielmehr die große Menge von Jodionen von den Lipoiden des Blutes sollte gebunden sein, und man muß wohl zunächst annehmen, daß das Jodion, wenn es überhaupt eine Wirkung auf das Herz besitzt, erst wirkt, wenn es in sehr hohen Konzentrationen im Blute vorhanden ist.

Boruttau hat, wie erwähnt, dargetan, daß auch nach Eingabe von Jodkalium wie nach lipoidlöslichen Jodverbindungen außer in der Glandula thyreoidea, in dem lymphoiden Gewebe, in den Lungen und in den Nieren, wo sich das meiste findet, Jod im Nerven- und Hirngewebe nachgewiesen werden kann, allerdings nur in kleinen Mengen.

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 320.
2) a. a. O.
3) Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Therapie 1911, Bd. VIII, S. 418.

In meinem Versuch 4 verhielt sich das Tier nach einer langwierigen, kontinuierlichen intravenösen Infusion von Jodnatrium genau, als wäre es in Narkose. Obgleich dieser Versuch eigentlich keine direkte Verbindung mit den hier mitgeteilten Untersuchungen hat, werde ich ihn hier doch kurz referieren.

Der Versuch Nr. 4 (Tabelle 4) wurde angestellt an einem nicht narkotisierten Kaninchen, dem 6 Stunden hindurch eine isotonische

Versuch 4.

Kaninchen, 3600 g Gewicht.

Das Tier wurde nicht narkotisiert.

Im Laufe von 6 Stunden wurde in die Vena saphena eine 2,2 %ige NaJ-Lösung infundiert; im ganzen 677,5 ccm mit 12,55 g J, d. h. 0,5181 ccm mit 0,009 683 g J pro Kilogramm.

Tabelle 4.

Zeit	Harn per 30 Minuten	Jod im Harn	Chlor im Harn	Zeitpunkt der Blutprobeentnahme	Jod im Blute	Jodgehalt pro Kilogramm des Tieres	Verhältnis zwischen dem % Jod im Blute und im gesamten Tier
	ccm	%	%		%	g	
10,30 Uhr a. m. bis 1,30 Uhr p. m	3.05	—	0,259	—	—	—	—
1,30 Uhr p. m. Infusion begonnen	—	—	—	—	—	—	—
1,30 Uhr bis 2,00 Uhr p. m.	11	0,456	—	2.00 Uhr p. m.	0,116	0,277	—
2,00 Uhr bis 2,30 Uhr p. m.	25,3	0,708	—	2,30 Uhr p. m.	0,164	0,517	3
2,30 Uhr bis 3,00 Uhr p. m.	36	0,937	—	3,00 Uhr p. m.	0,217	0,717	—
3,00 Uhr bis 3,30 Uhr p. m.	47	0,822	—	3,30 Uhr p. m.	0,266	0,897	3
3,30 Uhr bis 4,00 Uhr p. m.	49	0,898	—	4.00 Uhr p. m.	0,309	1,066	—
4,00 Uhr bis 4,30 Uhr p. m.	57,5	0,880	0,264	4,30 Uhr p. m.	0,354	1,216	2,9
4,30 Uhr bis 5,00 Uhr p. m.	54	1,129	0,295	5,00 Uhr p. m.	0,372	1,337	—
5,00 Uhr bis 5,30 Uhr p. m.	50	1,162	0,286	5,30 Uhr p. m.	0,397	1,466	2,7
5,30 Uhr bis 6,00 Uhr p. m.	51	1,173	0,271	6,00 Uhr p. m.	0,433	1,590	—
6,00 Uhr bis 6,30 Uhr p. m.	70	1,157	0,271	6,30 Uhr p. m.	0,447	1,655	2,7
6,30 Uhr bis 7,00 Uhr p. m.	67	1,233	0,287	7,00 Uhr p. m.	0,481	1,716	—
7,00 Uhr bis 7,30 Uhr p. m.	55	1,278	0,272	7,30 Uhr p. m.	0,490	1,812	2,7
7,30 Uhr p. m. Infusion beendet	—	—	—	—	—	—	—

Das Tier war nach der Infusion ganz schlaff und reaktionslos; lag auf der Seite, wie in tiefer Narkose. Dieser Zustand erhielt sich unverändert bis zum Eintritt des Todes 8,30 Uhr p. m.

Sektion: Ein wenig blutige Flüssigkeit in der rechten Pleura, sonst nichts Besonderes.

Die Blase enthielt 35 ccm Harn mit 1,10 % J. Das Herzblut 0,367 % J, die Pleuraflüssigkeit 0,274 % J und die Galle 0,273 % J.

Na-Lösung kontinuierlich intravenös injiziert wurde; es wurden im ganzen 677,5 ccm mit 12,55 g J infundiert. Die vielen Einzelheiten dieses Versuches sind aus der Versuchstabelle Nr. 4 ersichtlich.

Während der Infusion nahm der Jodprozentsatz des Blutes die erste Stunde hindurch schnell, darauf gleichmäßig und langsam zu und betrug zu Ende der Infusion nach 6 Stunden 0,49%. Das Tier hatte 1,812 g J pro Kilogramm retiniert. Die Ausscheidung von J im Harn war während des ganzen Versuches sehr reichlich. In einer früheren Arbeit[1]) habe ich gezeigt, daß nach Eingabe von JK per os ein recht konstantes Verhältnis zwischen dem Jodprozentsatze des Blutes und der vom ganzen Organismus aufgenommenen Jodmenge besteht, indem das Blut etwa $2\frac{1}{2}$mal soviel Jod enthielt, als es enthalten würde, wenn das Jod in derselben Konzentration über den ganzen Organismus verteilt wäre. In diesem Versuch sieht man gleichfalls ein recht konstantes Verhältnis (3—2,7) zwischen dem Jodprozentsatze des Blutes und der vom gesamten Tiere enthaltenen Jodmenge per 100 g. Daß das Verhältnis etwas anders ist, so daß das Blut einen etwas größeren Quotateil des eingegebenen Jods zu enthalten scheint, wenn dieses dem Organismus intravenös zugeführt worden ist, als wenn die Aufnahme vom Darmkanal aus stattfindet, ist leicht verständlich. Der Unterschied ist jedoch, wie aus dem genannten Verhältnis hervorgeht, nur gering; so ist das Verhältnis zwischen dem Jodprozentsatze des Blutes und des gesamten Tieres etwa 2,5 : 1, wenn das Jod vom Darmkanal aus resorbiert wird, um etwa 2,7 : 1 bei kontinuierlicher intravenöser Jodinfusion. Dies dürfte ein Beweis dafür sein, daß die Verteilung des Jods im Organismus außerordentlich schnell vonstatten geht. Es stimmt gut überein mit meiner Beobachtung in einem früheren Aufsatz[2]), daß die Einwanderung von Jod in die Blutkörperchen außerordentlich schnell vonstatten geht.

Obgleich Versuch 4 an einem nicht narkotisierten Tiere ausgeführt wurde, verhielt sich das Tier gegen Ende der Infusion und nach deren Aufhören, als läge es in einer tiefen Narkose. Es lag schlafend auf der Seite und war durchaus reaktionslos, und dies rührte, wie aus der reichlichen Diurese und der großen Jodausscheidung hervorgeht, nicht davon her, daß es sich in der Agone befand. Im Vergleich mit den früheren Versuchen (2 und 3) war der Jodprozentsatz des Blutes nicht besonders hoch (0,49%), so daß auch von einer schädlichen Wirkung auf das Herz keine Rede sein kann.

---

1) Buchholtz, a. a. O.
2) Ebenda.

Da das Jod, wie Burottau[1]) nachgewiesen hat, in das Gehirn übergehen kann, auch wenn es als Jodkalium eingeführt wird, kann man sich sehr wohl denken, daß die langwierige Überschwemmung des Organismus mit Jod die Narkotisierung des Tieres verschulden kann.

Zusammenfassung.

1. Es wurde an Versuchstieren, denen große Mengen von Jodnatriumlösungen (sowohl isotonisch als hypertonisch) kontinuierlich intravenös infundiert worden waren, keine ausgesprochene Veränderung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz beobachtet, auch nicht wenn die Jodkonzentration des Blutes etwa 0,7% betrug. Auch nicht an dem ad modum Bock in situ isolierten Säugetierherzen war bei den genannten Konzentrationen (etwa 0,7% J im Blute) eine Wirkung von Jod ersichtlich.

2. Nimmt die Jodkonzentration des Blutes bis auf etwa 1% zu, werden Herzarbeit und Blutdruck herabgesetzt, und bei exzessiv hohen Jodkonzentrationen des Blutes (etwa 1,67% J) hört das Herz zu arbeiten auf.

3. Die Verteilung des Jods im Organismus geht außerordentlich schnell vonstatten. Das Blut enthält ungefähr denselben Quotateil vom gesamten Jodgehalt des Organismus, sei es, daß das Jod vom Darmkanal aus resorbiert oder durch intravenöse Infusion zugeführt wird.

4. In einem Versuch verhielt das Tier sich nach einer langwierigen, kontinuierlichen, intravenösen Infusion von NaJ ganz wie bei einer tiefen Narkose.

---

1) a. a. O.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs.

I. Die Wirkung auf Protozoen.

Von

Hermann Führer.

Durch Ehrlichs Untersuchungen über organische Arsenverbindungen, welche zur Darstellung des Salvarsans führten, ist die stärkere Wirksamkeit von Verbindungen mit dem dreiwertigen Arsen gegenüber denen, die das Arsen mit fünf Valenzen gebunden enthalten, allgemein bekannt geworden. Für die anorganischen Oxydationsstufen des Arsens, die arsenige Säure und die Arsensäure, sind entsprechende Unterschiede schon lange bekannt und durch Versuche von Friedberger und Joachimoglu[1]) an Bakterien, Protozoen, Hefezellen und isolierten Organen von neuem erhärtet worden. Danach wird die Arsensäure durch Reduktion zur arsenigen Säure bedeutend giftiger. Es fragt sich, ob weitere Reduktion der arsenigen Säure bis zum Arsenwasserstoff eine analoge Steigerung der Wirksamkeit herbeiführt.

Allgemein gilt wohl heute der Arsenwasserstoff als giftigste Arsenverbindung. Direkt vergleichende Versuche zwischen AsH_3 und As_2O_3 liegen indes bisher nicht vor. Solche sind von mir in Angriff genommen und zunächst an Süßwasserinfusorien durchgeführt worden, worüber an dieser Stelle berichtet werden soll.

1) E. Friedberger und G. Joachimoglu, Über die Abhängigkeit der keimtötenden und entwicklungshemmenden Wirkung von der Valenz. Biochem. Zeitschr. 79, 135 (1917). — G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Giftigkeit der arsenigen Säure und Arsensäure. Ebenda 70, 144 (1915).

Versuchsmaterial.

Zur Verwendung gelangte eine seit Jahren im Laboratorium weitergezüchtete Kultur von »Paramäcien« und »Kolpidien«, die, in Rundkolben gehalten, mehrere Tage vor den Versuchen durch Einhängen gekochter Salat- oder Weißkohlblätter zur reichen Entwickelung gebracht wurden[1]). Die größeren Paramäcien und die kleineren Kolpidien finden sich 4—5 Tage nach der »Fütterung« in großen Mengen nebeneinander in den Kulturflaschen. Sie wurden durch Ausdrücken der eingehängten Salatsäckchen in eine Schale kurz vor dem Versuche gewonnen und hielten sich im bedeckten Uhrglas oder im »hängenden Tropfen« über 24 Stunden in normaler Beweglichkeit.

Herstellung der Giftlösungen.

Arsenwasserstoff und arsenige Säure (Arsentrioxyd) gelangten in Lösung in destilliertem Wasser zur Verwendung.

Die arsenige Säure, As_2O_3 (Kahlbaum, Zur Analyse mit Garantieschein) wurde im Verhältnis 1 : 100 (1 g in 100 ccm) gelöst. Von dieser Lösung wurden zu den Versuchen weitere Verdünnungen mit destilliertem Wasser hergestellt. Zur Vergleichung mit der arsenigen Säure wurde durch Kochen der Lösung 1 : 100 mit 1 g Natriumbikarbonat eine solche von »arsenigsaurem Natron« (Natriummetaarsenit) hergestellt.

Die Lösung des gasförmigen Arsenwasserstoffs, AsH_3, wurde in folgender Weise gewonnen.

In eine starkwandige Saugflasche von 250 ccm Inhalt wurden 10 g Arsenzink (10% Kahlbaum) gegeben. Die Flasche wurde durch Gummischlauch mit einer ersten Waschflasche verbunden, die destilliertes Wasser enthielt. Von dieser wurden vermittels eines T-Rohres zwei Reihen von Waschflaschen abgezweigt. Die erste Reihe bestand aus zwei Waschflaschen mit 3%igem Silbernitrat. Die zweite bestand aus drei Flaschen. Die erste von diesen enthielt ausgekochtes und im (mit Silbernitratlösung) gewaschenen Wasserstoffstrom abgekühltes destilliertes Wasser von 16 bis 17°. Auf sie folgten wieder zwei Waschflaschen mit Silbernitrat. Zur Entwickelung des Arsenwasserstoffs wurden in das Gefäß mit dem Arsenzink 100 ccm kalte 10%ige Schwefelsäure gegossen und die Flasche rasch mit einem Gummistopfen verschlossen. Der Gasstrom perlte erst durch die Reihe der zwei Waschflaschen. War in der ersten Silbernitratflasche starke Schwärzung der Lösung eingetreten, so wurde diese Leitung mit Quetschhahn abgesperrt und der Gasstrom durch die drei anderen Flaschen geleitet. Bei genügend kalter Schwefelsäure dauerte die kräftige Gas-

1) Vgl. über die Infusorienkultur: H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin, Wien 1911, S. 39.

entwickelung etwa 20 Minuten. Nach 20 Minuten wurden die drei Flaschen abgesperrt und der noch schwache Gasstrom wieder durch die zwei Flaschen geleitet.

Die Flasche mit ausgekochtem destillierten Wasser, welche nunmehr die zu den Versuchen bestimmte Arsenwasserstofflösung enthielt, wurde mit Quetschhahn auf beiden Seiten in ihren Gummischlauchverbindungen abgeklemmt und aus dem Verband der anderen Flaschen herausgenommen. Es wurden aus ihr 2 × 20 ccm entnommen und in bereitgestellte Erlenmeyerkolben gegossen, welche 30 ccm vor dem Gebrauch titrierte ammoniakalische Silberlösung (bestehend aus 100 ccm 1%igem $AgNO_3$ + 20 ccm NH_3-Lösung von 0,96 spez. Gew.) enthielten, von der 10 ccm etwa 4,8 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung entsprachen. Die Kolben wurden mit Kork und Glasrohr versehen und 1 Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt. Darauf wurde vom Silberniederschlag abfiltriert, abgekühlt und mit konzentrierter Salpetersäure angesäuert. Unter Zusatz von Eisenalaunlösung als Indikator wurde das nicht reduzierte Silber mit n/10 Rhodankalilösung zurücktitriert. Aus der Menge des reduzierten Silbers wurde nach dem Vorgang von Reckleben, Lockemann und Eckardt[1]) und von Meißner[2]) der Arsenwasserstoffgehalt der wässerigen Lösung berechnet. Durch 1 Molekül AsH_3 werden 8 Atome Ag ausgeschieden. 1 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung entspricht demnach 0,97 mg AsH_3.

Als Mittelwert aus mehreren Darstellungen ergab sich unter den angegebenen Bedingungen eine Löslichkeit des Arsenwasserstoffs von 1,5 mg in 10 ccm ausgekochtem destillierten Wasser von 17°. Die wässerigen Lösungen des Gases sind bekanntlich wenig haltbar. Trotz Verwendung von luftfreiem Wasser und Aufbewahrung in dunklem kalten Raume war eine Lösung, in der anfangs ein Gehalt von 1,54 mg in 10 ccm festgestellt wurde, nach 5 Stunden auf 1,05 mg, nach 24 Stunden auf 0,52 mg zurückgegangen, wobei Braunfärbung, also Abscheidung von metallischem Arsen oder — weniger wahrscheinlich — von festem Arsenwasserstoff (AsH), eintrat.

Die frisch hergestellte Lösung des Gases wurde sofort zu den Infusorienversuchen verwandt, und zwar sowohl unverdünnt, wie in Verdünnung 1 : 10 mit ausgekochtem Wasser.

Versuche.

Die vergleichenden Versuche mit arseniger Säure und Arsenwasserstoff wurden im hängenden Tropfen ausgeführt, auf mit Vaseline umränderten hohlgeschliffenen Objektträgern. Dazu wurden auf Deck-

1) H. Reckleben, G. Lockemann und A. Eckardt, Über die Einwirkung von Arsenwasserstoff auf Lösungen einiger Schwermetallsalze. Zeitschrift f. analyt. Chem. 46, 697 (1907).

2) R. Meißner, Über die Bindung des Arsenwasserstoffs im Blut. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 13, 287 (1913).

gläser nebeneinander möglichst gleichgroße Tröpfchen von Infusorienkultur und Arsenlösung gesetzt, beide mit der feinen Spitze eines Glasstabes durchmischt und das Deckglas sofort auf den Objektträger verbracht. Kontrollpräparate mit nicht ausgekochtem und ausgekochtem, im Wasserstoffstrom abgekühlten destillierten Wasser wurden entsprechend jeweils angelegt. In beiden erschienen nach 24 Stunden die Infusorien einer gut entwickelten 4—7 Tage alten Kultur normal beweglich. Länger als 24 Stunden wurden die Versuche nicht ausgedehnt.

In der Annahme einer hohen Giftigkeit des Arsenwasserstoffs für die Infusorien wurden zuerst starke Lösungen von arseniger Säure mit der unverdünnten und der 1 : 10 verdünnten Arsenwasserstofflösung verglichen. Dabei ergab sich rasche Abtötung der Infusorien in der arsenigen Säure, während weder in der verdünnten noch in der gesättigten Arsenwasserstofflösung die Protozoen vollständig abgetötet wurden. Namentlich die Kolpidien erwiesen sich in diesen Versuchen als sehr widerstandsfähig gegenüber der Arsenwasserstoffwirkung.

In einer Mischung von arseniger Säure 1 : 100 mit gleichviel Infusorienkultur, also einer Arsenikkonzentration 1 : 200, wurden Paramäcien und Kolpidien im Verlauf von $^3/_4$ Stunden abgetötet. Auch die Konzentration 1 : 500 (Lösung 1 : 250 + Kultur) tötet die Infusorien im Verlauf der ersten Stunde ab. In der Konzentration 1 : 1000 und 1 : 2000 starben die Infusorien innerhalb von 2 Stunden. Bei späteren Versuchen wurde die untere tödliche Grenze der arsenigen Säure unter den angegebenen Bedingungen bestimmt. Dabei zeigte sich, daß die Infusorien in der Verdünnung 1 : 5000 nach 5 Stunden, 1 : 10000 nach 6 Stunden und noch in der Verdünnung 1 : 20000 meist nach 9 Stunden abgetötet waren. In diesen schwachen Lösungen sterben die Paramäcien meist rascher als die Kolpidien, während in starken Lösungen die Kolpidien gewöhnlich zuerst ihre Bewegungen einstellen. Erst in einer Arsenikkonzentration von 1 : 40000 fanden sich nach 24 Stunden z. T. noch lebende, schlecht bewegliche Tiere. Bei 1 : 80000 wurde kein Absterben, sondern nur Verlangsamung der Fortbewegung der Tiere beobachtet.

Bei den starken Lösungen der arsenigen Säure konnte Säure-(H-Ionen-)wirkung für die Giftigkeit in Betracht kommen. Darum wurde ein Teil der Lösung der arsenigen Säure mit Natriumbikarbonat aufgekocht. Von dieser Lösung erwiesen sich starke Konzentrationen als wirksamer wie die der arsenigen Säure selbst. In Verdünnungen 1 : 10000—1 : 20000 waren sie etwa gleich wirksam, so daß es sich

bei der Giftwirkung in den verdünnten Lösungen ausschließlich um eine Wirkung des AsO_2- bzw. AsO_3-Anions handelt.

Die schwache Giftwirkung der Arsenwasserstofflösung wird durch den folgenden Versuch verdeutlicht:

Versuch.

20 ccm Wasser, entnommen aus der Waschflasche, durch welche 20 Minuten lang ein kräftiger AsH_3-Strom geleitet wurde, entsprachen 3,40 ccm $^1/_{10}$ Normal-Silberlösung. 3,4 ccm n/10 $AgNO_3$ = 3,298 mg AsH_3 = 1,65 mg in 10 ccm. Dies entspricht einer Arsenwasserstoffkonzentration von 1 : 6060. Diese Verdünnung würde nach ihrem Arsengehalt einer solchen von 1 : 4784 arseniger Säure entsprechen. Ist der Arsenwasserstoff von derselben Wirksamkeit wie die arsenige Säure, so müßte das unverdünnte Arsenwasserstoffwasser, mit gleicher Menge Infusorienkultur vermischt, etwa die Wirkung der Konzentration 1 : 10000 arseniger Säure besitzen. Es ergab sich:

I. Kontrolle mit Wasserstoffwasser:
24 Stunden nach Beginn des Versuches: Einige Paramäcien und Kolpidien unbeweglich; einige in ihrer Bewegung verlangsamt; der Rest noch ziemlich lebhaft.

II. Arsenwasserstoffwasser (unverdünnt + Kultur):
24 Stunden nach Beginn des Versuches: Ein Teil der Paramäcien und wenige Kolpidien sind abgetötet. Die anderen langsam beweglich.

III. Arsenige Säure 1 : 10000 (1 : 5000 + Kultur):
6 Stunden nach Versuchsbeginn: Alles abgetötet.

Arsenige Säure 1 : 20000 (1 : 10000 + Kultur):
6 Stunden nach Versuchsbeginn: P. und K. z. T. noch beweglich.
24 » » » Alles abgetötet.

Arsenige Säure 1 : 40000 (1 : 20000 + Kultur):
6 Stunden nach Versuchsbeginn: Die meisten Tiere normal; einige gehemmt.
24 Stunden nach Versuchsbeginn: Etwa die Hälfte abgetötet. Die andere Hälfte langsam beweglich.

Arsenige Säure 1 : 80000 (1 : 40000 + Kultur):
24 Stunden nach Versuchsbeginn: Alle Tiere verlangsamt beweglich.

Der Versuch zeigt in Übereinstimmung mit anderen und auch mit vergleichenden Proben in bedeckten Uhrgläsern (gleiche Tropfenzahl Arsenlösung und Infusorienkultur), daß die wässerige Lösung des Arsenwasserstoffs für die geprüften Infusorien bedeutend weniger giftig ist, als eine Lösung von arseniger Säure oder arsenigsaurem Natron mit gleichem Arsengehalt. Eine Lösung des Arsenwasserstoffs 1 : 6060, welche nach ihrem Arsengehalt einer Konzentration der arsenigen Säure von 1 : 4784 entspricht, ist jedenfalls schwächer wirksam als eine Arsenigsäurelösung 1 : 20000. Der Arsenwasser-

stoff in wässeriger Lösung erscheint hiernach für Infusorien mindestens 4mal weniger giftig als die arsenige Säure. Diese geringe Giftigkeit der wässerigen Lösung dürfte mit der erwähnten Oxydation des Gases unter Abscheidung von metallischem Arsen zusammenhängen.

Wird durch das Arsenwasserstoffwasser Luft geleitet, so entweicht ein großer Teil des gelösten Gases, und die zurückbleibende, z. T. oxydierte Lösung ist auch wenig wirksam. Versuche, den Arsenwasserstoff in wässeriger Lösung mit Perhydrol oder Perhydrit zur arsenigen oder Arsensäure zu oxydieren, lieferten keine einwandfreien Resultate bei der Prüfung an Infusorien, da die Lösungen beider Oxydationsmittel allein, auch nach dem Erhitzen, für die Tiere giftig sind.

Erwies sich in dieser Versuchsanordnung der Arsenwasserstoff als wenig giftig für die verwandten Süßwasserinfusorien, so ließ sich doch in anderer Weise rasche Abtötung derselben erreichen, nämlich beim direkten Durchleiten des Gases durch eine Infusorienaufschwemmung. Wurde Arsenwasserstoff während 20 Minuten durch etwa 20 ccm Kulturflüssigkeit mit reichlichem Infusoriengehalt geleitet, so waren die Infusorien nach dieser Zeit noch nicht abgetötet, aber sie erschienen in ihren Bewegungen stark gehemmt. 15—20 Minuten später war dann jegliche Bewegung der Tiere in der Kultur erloschen. Wurde gleich nach dem Durchleiten des Arsenwasserstoffs die Flüssigkeit durchlüftet (10 Minuten lang), so wurde das Absterben in der Kultur dadurch nicht verzögert. Wie andere Versuche ergaben, genügte auch schon eine Einwirkung des Gases während 15 und 10 Minuten auf die Kultur, um die Infusorien so weit zu schädigen, daß sie, trotz nachmaliger Durchlüftung, im Verlauf von einer Stunde eingingen. Die Tiere verlangsamten nach dieser Behandlung allmählich ihre Bewegungen, waren schließlich vollkommen gelähmt und zerfielen.

Wenn es auch nicht wahrscheinlich war, daß die Infusorien unter den angegebenen Bedingungen in der ihnen zugeführten Mischung von Arsenwasserstoff und Wasserstoff infolge von Sauerstoffmangel erstickten, so waren doch besondere Kontrollversuche über die Empfindlichkeit der Infusorien gegenüber Sauerstoffmangel anzustellen.

Sie wurden in der Weise ausgeführt, daß ein in zwei Waschflaschen mit Silbernitratlösung gewaschener Wasserstoffstrom 2 Stunden lang durch eine in einer kleinen Waschflasche befindliche Infusorienkultur geleitet wurde. An diese Flasche mit den Infusorien wurde eine Waschflasche mit Wasser angeschlossen. Nach genannter Zeit wurde eine Probe aus

der Kultur in ein Uhrglas gebracht: Paramäcien und Kolpidien waren gut beweglich, jedoch in ihrer Bewegung verlangsamt. Nach 24 Stunden lebte diese Probe noch und zeigte normales Verhalten. Durch die Versuchsflasche wurde nach der Probeentnahme nochmals 15 Minuten lang Wasserstoff geleitet, dann wurde sie auf beiden Seiten durch Quetschhahn dicht verschlossen und der Gasstrom abgestellt. 14 Stunden später wurde die Flasche geöffnet und eine neue Probe untersucht: Einzelne Tiere erwiesen sich als gelähmt, andere zeigten verlangsamte Bewegung, aber die Mehrzahl erschien normal beweglich.

Dieser Versuch zeigte eine große Unempfindlichkeit der Paramäcien- und Kolpidienkultur gegenüber Sauerstoffmangel, was vielleicht mit der Gegenwart sauerstoffproduzierender einzelliger Grünalgen in derselben zusammenhängt. Jedenfalls ergibt sich aus dem Versuch, daß es sich bei der schädigenden Einwirkung des Arsenwasserstoff-Wasserstoffgemisches nicht um Sauerstoffmangel handelt, sondern um eine spezifische Arsenwasserstoffwirkung, die wohl hier, wie im allgemeinen bei den Arsenverbindungen, in einer »primären Oxydationsschädigung« (Loewi, H. Meyer) der lebenden Zelle besteht.

Welche Arsenwasserstoffmengen bei diesen Versuchen von den Infusorien aufgenommen wurden, läßt sich nicht ermessen. Sie können recht beträchtlich sein, denn das Gas dringt leicht in die lebende Zelle ein, wie sich, zwar nicht an Infusorien, aber an einer Blutaufschwemmung direkt beobachten läßt, in welcher schon in der ersten Minute beim Durchleiten des Gases Braunfärbung auftritt.

Es wäre im Anschluß an die hier wiedergegebenen Versuche an Infusorien interessant, den Arsenwasserstoff in seiner Einwirkung auf tierpathogene Protozoen zu verfolgen. Solche Versuche sind an Trypanosomen beabsichtigt, konnten aber aus äußeren Gründen bisher nicht unternommen werden.

Zusammenfassung.

1. In sauerstofffreiem destillierten Wasser von 17° lösen sich etwa 1,5 mg Arsenwasserstoff in 10 ccm.

2. An Süßwasserinfusorien (Paramäcien, Kolpidien) erweist sich eine wässerige Lösung des Arsenwasserstoffs als viel weniger giftig wie eine Lösung der arsenigen Säure mit demselben Arsengehalt.

3. Schon 10 Minuten langes Durchleiten eines Arsenwasserstoffstromes durch eine Kultur genannter Infusorien genügt zur Abtötung derselben im Verlauf einer Stunde.

4. In reinem Wasserstoff ersticken die Infusorien selbst bei mehrstündiger Einwirkung nicht.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Untersuchungen über den Synergismus von Giften.

IV. Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur.

Von

Hermann Führer.

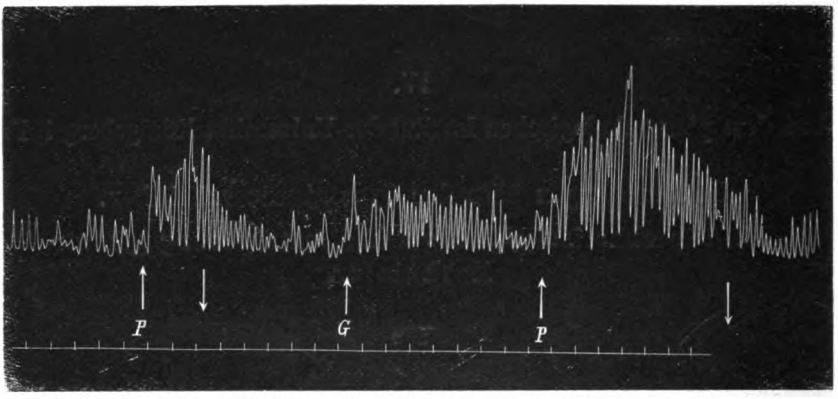
(Mit 32 Kurven.)

In einer 1915 gemeinsam mit M. Rehbein[1]) veröffentlichten Arbeit suchte ich festzustellen, ob Colchicin am isolierten Darm eine erregbarkeitssteigernde Wirkung gegenüber der erregenden Wirkung des Cholinmuskarins besitzt. Ich konnte eine solche nicht beobachten. Es fragte sich, ob vermittels der angewandten Methode Erregbarkeitssteigerungen am isolierten Warmblüterdarm überhaupt nachgewiesen werden können. Um dies zu entscheiden, habe ich zuerst Versuche mit dem bekanntesten »erregbarkeitssteigernden« Gifte, dem Physostigmin, angestellt; daneben solche mit Guanidin. Mit diesen kombinierte ich, als erregende Gifte, wiederum das Cholinmuskarin (Nitrosocholin), ferner Azetylcholin, Pilokarpin, Nikotin und Bariumchlorid.

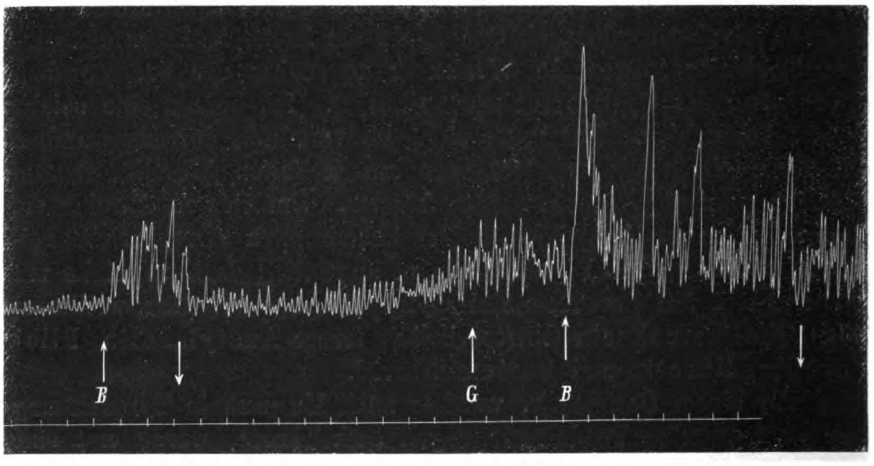
An einem Darmstück, welches nach Magnus in Tyrodelösung aufgehängt seine Pendelbewegungen aufzeichnete, wurde erst eine schwach wirksame Konzentration z. B. für Cholinmuskarin, wiederholt und unter Auswaschen, dann für Physostigmin festgestellt. Kombiniert wurden darauf gewöhnlich die halben, schwach wirksamen Mengen beider. Unter diesen und ähnlichen Bedingungen konnten bei den verschiedenen Substanzen geringe Verstärkungen, wie sie

1) H. Führer und M. Rehbein, Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 79, 1 (1915).

Kurve 1 und 2 zeigen, aber durchaus nicht regelmäßig, beobachtet werden; ab und zu auch Abschwächungen. Jedenfalls waren die Resultate wechselnd und die Abweichungen von der rein additiven Wirkung niemals sehr groß.



Kurve 1. Kaninchen. Dickdarmstück in Tyrodelösung (150 ccm). Bei P $^1/_{100}$ mg Pilokarpinchlorhydrat. Bei G 10 mg Guanidinchlorhydrat. Zeit = Minuten. $^3/_4$ Originalgröße.



Kurve 2. Kaninchen. Dickdarmstück in Tyrodelösung (150 ccm). Bei B 1 mg Bariumchlorid. Bei G 10 mg Guanidinchlorhydrat. Zeit = Minuten. $^2/_3$ Originalgröße.

Nach Abschluß meiner Darmversuche erschien eine Arbeit von Bürgi und Moldowskaja[1]), in welcher am Kaninchendarm unter-

1) E. Bürgi, Über Arzneigemische und ihre Wirkungen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 18, 29 (1916). — L. Moldowskaja, Die Wirkung der Physostigmin- und Pilokarpinkombination auf den überlebenden Darm. Ebenda S. 31.

kombinierter Verwendung von Pilokarpin und Physostigmin in halben wirksamen Dosen bald Addition, bald Abschwächung der Wirkung beobachtet wurde, ein Ergebnis, das sich z. T. mit dem meinigen deckt. Sehr auffallend ist dann aber der weitere Befund, daß die beiden Gifte, bei Verringerung der Dosen, starke Wirkungspotenzierung ergeben sollen. Wenn auch die angestellten Versuche und die daraus gezogenen Schlüsse insofern nicht einwandfrei erscheinen, als die einzelnen gebrauchten Darmstücke, soweit ersichtlich, nicht vor Verwendung der Mischungen in ihrer Anspruchsfähigkeit gegenüber Pilokarpin und Physostigmin allein geeicht wurden — und eine solche Eichung ist, wie ich andernorts[1]) betont habe, für genaue quantitative Bestimmungen an isolierten Organen durchaus nötig —, so soll doch nicht die Möglichkeit einer derartigen Wirkungspotenzierung bestritten werden, angesichts der Beobachtungen von Straub und Caesar[2]) mit Morphin-Narkotinmischungen wechselnder Zusammensetzung in ihrer tödlichen Wirkung an Mäusen und den Erfahrungen von Kochmann und Damköhler[3]) über die narkotische Wirkung verschieden kombinierter Chloroform-Äthermengen.

Ich habe meine eigenen Darmversuche und ähnliche Versuche an Gebärmutterstücken verschiedener Tierarten vorerst nicht weiter fortgesetzt, nachdem ich gefunden hatte, daß sich an Stücken des Froschmagens und der Körpermuskulatur des Blutegels mit Mischungen der erwähnten Gifte z. T. außerordentlich viel stärkere Wirkungspotenzierungen erzielen lassen als an Warmblüterorganen. Die genannten Objekte erscheinen aus diesem Grunde zu einer Klärung der Frage des potenzierten Synergismus geeigneter als letztere.

Im folgenden sind bei der Besprechung der verschiedenen Gifte an erster Stelle meine zahlreichen Versuche am nervenzentrenfreien Blutegelpräparat wiedergegeben. Die im Anschluß daran angestellten Versuche am zentrenhaltigen Froschmagenstück dienten vor allem dem Zweck, zu prüfen, inwieweit sich an diesem die am einfacheren Objekte erhaltenen Resultate bestätigen lassen.

1) H. Führer, Die quantitative Bestimmung des Cholins auf biologischem Wege. Biochem. Zeitschr. 77, 410 (1916).

2) W. Straub, Über Narkophin, ein rationelles Opiumpräparat. Münch. med. Woch. 1912, S. 1542. — H. Caesar, Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. 42, 316 (1912).

3) M. Kochmann, Über Chloroform- und Äthernarkose. D. med. Woch. 1913, S. 1934. — E. Damköhler, Über kombinierte Narkose. III. Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérapie 23, 229 (1913).

Das Blutegelpräparat wurde in gleicher Weise hergestellt, wie ich[1]) es früher an anderer Stelle beschrieben habe und wie es in der nachfolgenden Abhandlung nochmals genauer angegeben ist. Es besteht aus einem in der Längsrichtung aufgeschnittenen mittleren Stück des Tieres, aus dem der Bauchstrang und der darunterliegende Darm entfernt sind. In den Versuchen gelangten die Kontraktionen der kräftig entwickelten Längsmuskulatur des Tieres in einer Länge von 10 Ringeln zur Aufzeichnung. Das Präparat schreibt bei optimaler Belastung des Schreibhebels eine horizontale Gerade. Nur in seltenen Fällen treten schwache spontane Kontraktionen auf.

Als Froschmagenpräparat fand ein aufgeschnittener Muskelring vom Magen großer Wasserfrösche Verwendung, wie in früheren Versuchen von Schultz und anderen, da bekanntlich die Längsmuskulatur des Froschmagens wenig entwickelt ist. Im Gegensatz zu Schultz[2]) wurde die Magenschleimhaut bei meinen Präparaten nicht von der Muskelschicht entfernt. Die Frösche wurden in Zimmertemperatur gehalten und teils ungefüttert, teils mehrere Tage vor dem Versuche (mit Regenwürmern oder Froschmuskeln) gefüttert gebraucht. Das normale Froschpräparat zeigt häufig spontane, aber selten regelmäßige Eigenkontraktionen. Trotz der Fütterung sind dieselben bei Fröschen in den Wintermonaten meist schwach. Nicht oder schwach spontan tätige Organstücke geben bei vergleichender Prüfung erregender Giftwirkung regelmäßigere Befunde als solche mit kräftiger Eigenbewegung.

Frosch- und Blutegelpräparat waren bei den Versuchen in zimmerwarmer, froschisotonischer Ringerlösung (NaCl 6,0, $CaCl_2$ wasserfrei 0,1, KCl 0,075, $NaHCO_3$ 0,1 g, destilliertes Wasser 1 l) aufgehängt. Die Schreibhebelvergrößerung war eine 10fache. Die Zeitschreibung verzeichnete Minutenmarken. Sämtliche Kurven (Kurve 3—32) sind in $^1/_3$ der Originalgröße wiedergegeben.

Wie bei den erwähnten Versuchen am Warmblüterorgan gebrauchte ich als erregbarkeitssteigernde Gifte Physostigmin und Guanidin. Mit ihnen wurden die erregenden Substanzen Azetylcholin, Cholin, Cholinmuskarin, Pilokarpin, Nikotin, Chinin und Baryt kombiniert. Die Gifte wurden im Verhältnis 1 : 10 oder 1 : 100 in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Von diesen Vorratslösungen wurden die jeweiligen Verdünnungen mit Ringerlösung hergestellt. Wo nicht

1) H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin, Wien 1911, S. 46.

2) P. Schultz, Über den Einfluß der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der längsgestreiften Muskeln der Wirbeltiere. Archiv f. Physiologie 1897, S. 9.

anders bemerkt, war die Reaktion der gebrauchten Lösung gegen Lackmus vollkommen neutral.

Im allgemeinen kam an den Präparaten erst das erregende Gift mehrere Male hintereinander während 5—10—15 Minuten, je nach der Stärke der Wirkung, zur Verwendung, mit dazwischen liegenden Auswaschungen. Dann wurde das Präparat meist 20 Minuten lang in Physostigmin- oder Guanidinlösung verbracht und darauf, ohne Auswaschung, in die erste Giftlösung zurück, welcher inzwischen eine geringe Menge starker Physostigmin- oder Guanidinlösung zugesetzt worden war, zur Erzielung der vorher allein gebrauchten Konzentration.

Bei der in diesen Versuchen vielfach beobachteten Wirkungspotenzierung zweier Gifte handelt es sich vorwiegend um eine Steigerung der chemischen Reizbarkeit glatter Muskeln im Sinne von F. B. Hofmann und seinen Schülern[1]) gegenüber einer chemischen Reizung, wobei die Reizbarkeit durch die Höhe der Reizschwelle charakterisiert ist. Inwieweit daneben gleichzeitig die Leistungsfähigkeit der Präparate, gemessen an der Kontraktionshöhe bei maximaler Reizung, verändert war, wurde nicht weiter verfolgt. In dieser und den folgenden Abhandlungen soll an Stelle des Begriffes »Reizbarkeit« der allgemeinere und pharmakologisch gebräuchlichere der »Erregbarkeit«, beibehalten werden.

Versuche.

Azetylcholin.

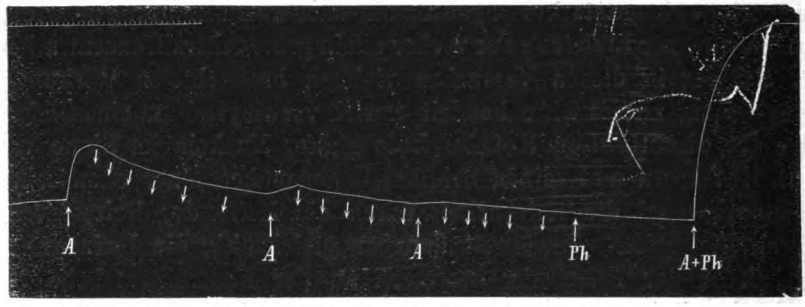
Das Azetylcholin wurde in Form des krystallisierten salzsauren Salzes gebraucht. Die Substanz kann neuerdings von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin-Adlershof, bezogen werden.

Während das Azetylcholin für das isolierte Froschherz zu den stärksten »Reizgiften« im Sinne von Straub gehört, die wir kennen, und hier das ihm chemisch nahestehende Cholinmuskarin (Nitrosocholin) um das 100—1000fache übertreffen kann, wirkt es an der glatten Muskulatur von Blutegel und Froschmagen nur als relativ schwacher Kontraktionsreiz. Wie eine Vergleichung mit salzsaurem Cholin (s. unten) zeigt, wirkt das Azetylcholin an diesen Objekten kaum stärker als ersteres.

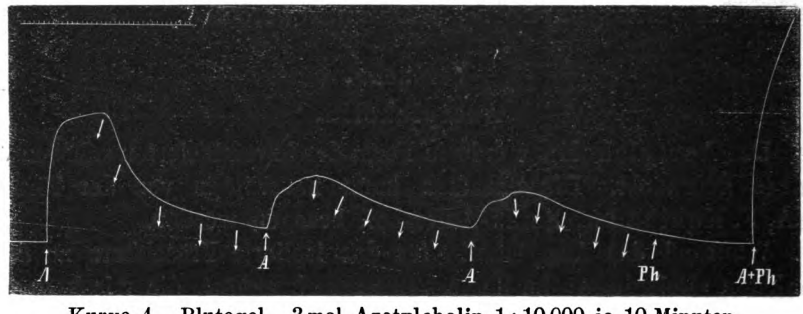
Ein Blutegelpräparat in einer Azetylcholinlösung 1 : 1 Million aufgehängt, zeigt entweder schwache oder keine Kontraktion. Mäßig

1) F. B. Hofmann, Studien über den Tetanus. III. Pflügers Archiv 103, 296 (1904). — Derselbe, Chemische Reizung und Lähmung markloser Nerven und glatter Muskeln wirbelloser Tiere. Ebenda 132, 82 (1910). — R. Benda, Über den Einfluß des Traubenzuckers usw. Zeitschr. f. Biologie 63, 12 (1913).

wirksam ist im allgemeinen eine Konzentration 1 : 100000, wie dies Kurve 3 zeigt. Wäscht man gründlich aus und hängt von neuem in die Lösung ein, so fällt die Wirkung stets schwächer als vorher aus. Dasselbe gilt auch für die Einwirkung stärkerer Lösungen. Kurve 4 zeigt diejenige von Azetylcholin 1 : 10000 in mehrmaliger Wiederholung. Maximale Kontraktion des Blutegelpräparates bringen aber selbst Azetylcholinlösungen 1 : 1000 nicht hervor. Diese schwache



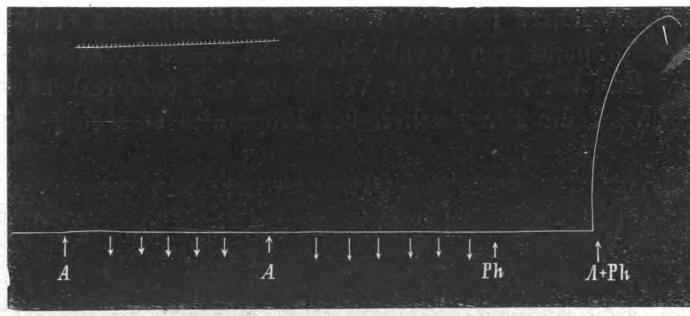
Kurve 3. Blutegel. 3mal Azetylcholin 1 : 100000 je 5 Minuten. Physostigmin 1 : 10 Millionen 20 Minuten. Mischung 5 Minuten.



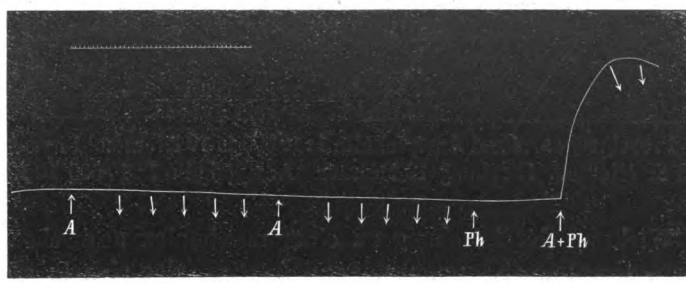
Kurve 4. Blutegel. 3mal Azetylcholin 1 : 10000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung: Anstiegsdauer 2 Minuten.

Wirkung des Azetylcholins kann durch Zugabe geringer Mengen von Physostigminsulfat oder -salizylat außerordentlich gesteigert werden. Physostigminsulfat bewirkt für sich allein (s. unten) in der Konzentration 1 : 10000 manchmal schwachen Tonusanstieg am Blutegelpräparat. 1 : 100000 ist fast immer, 1 : 1 Million stets unwirksam in dieser Richtung. Kurve 3 und 4 zeigen, wie die Wirkung des Azetylcholins durch Physostigmin 1 : 1 Million und 1 : 10 Millionen zu einer maximalen wird. Aber selbst eine an sich wirkungslose Konzentration von Azetylcholin kann, wie Kurve 5 zeigt,

durch Physostigminspuren, die in einer Lösung 1 : 100 Millionen enthalten sind, noch zu einer maximal wirksamen gemacht werden. Immerhin findet man Präparate, welche sich in dieser Mischung nur wenig oder nicht mehr kontrahieren. Bei einer Azetylcholinlösung 1 : 1 Million, welche gleichzeitig Physostigmin in der Konzentration 1 : 1000 Millionen (1 Milliarde) enthält, habe ich, bei Vorbehandlung mit der entsprechenden Lösung des letzteren, nur noch minimale



Kurve 5. Blutegel. 2 mal Azetylcholin 1 : 1 Million je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100 Millionen 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.



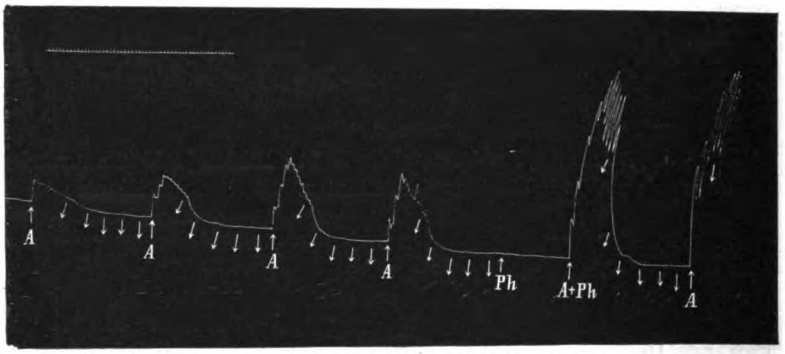
Kurve 6. Blutegel. 2 mal Azetylcholin 1 : 10 Milliarden je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

Verstärkung gesehen. Bei einer Azetylcholinkonzentration 1 : 1 Million darf der Physostigmingehalt der Lösung im allgemeinen nicht unter die Konzentration 1 : 100 Millionen absinken, wenn die Mischung noch kräftige Wirkung entfalten soll.

Dagegen kann bei Verwendung einer Physostigminkonzentration von 1 : 1 Million die Konzentration des Azetylcholins außerordentlich verringert werden, ohne daß die Wirkung der Mischung ausbleibt. Eine Azetylcholinkonzentration 1 : 10 Milliarden hat in Kombination mit der genannten Physostigminkonzentration häufig noch kräftige, wenn auch keine maximale Wirkung, wie Kurve 6 zeigt, und erst die

Verdünnung 1 : 100 Milliarden fand ich stets unwirksam. Es ist bemerkenswert, daß am isolierten Froschherzen die äußerste Verdünnung, welche am empfindlichen Objekt noch Stillstand herbeiführt, gleichfalls 1 zu mehreren Milliarden beträgt[1]).

Als wesentlich erscheint bei diesen Versuchen, daß das Blutegelpräparat mit Physostigmin vorbehandelt wird, bevor es in die Mischung Azetylcholin-Physostigmin gelangt. Eine Mischung von gleichen Teilen Azetylcholin und Physostigmin je 1 : 1 Million, die also beide Substanzen in der Verdünnung 1 : 2 Millionen enthält, hat am Blutegelpräparat von vornherein meist keine besonders starke Wirkung. Erst bei wiederholter Vergiftung und entsprechender Auswaschung wird die Erregbarkeit des Präparates so weit gesteigert,



Kurve 7. Froschmagen. 4 mal Azetylcholin 1 : 10 000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten. Azetylcholin 1 : 10 000 10 Minuten.

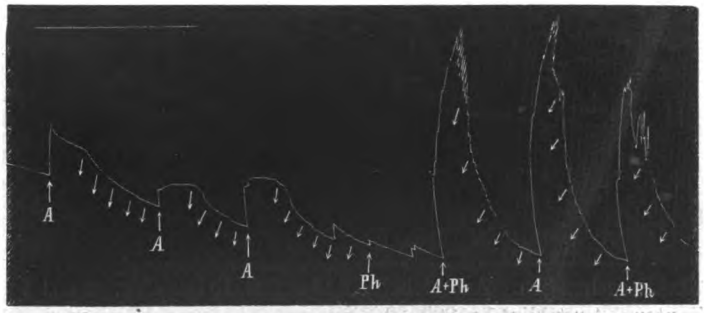
daß die Wirkung der Mischung zu einer maximalen anwächst. Auf diesen interessanten »treppenförmigen« Anstieg, der sich in gleicher Weise auch am Froschmagen beobachten läßt, soll später an anderer Stelle zurückgekommen werden.

Während die Azetylcholinwirkung am Blutegelpräparat durch Physostigmin in solch auffälliger Weise verstärkt wird, wird sie durch Guanidinchlorhydrat in einer Verdünnung 1 : 5000 nicht deutlich verstärkt, durch stärkere Lösungen (1 : 1000) sogar abgeschwächt.

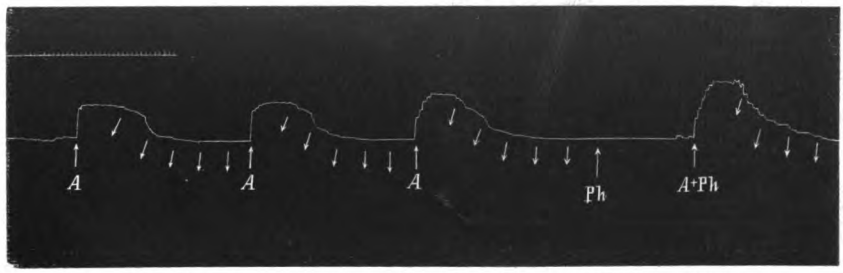
Am Froschmagenstreif erweist sich das Azetylcholin im allgemeinen als ebenso schwach und noch schwächer wirksam wie am Blutegelpräparat. 1 : 10 000—1 : 100 000 bewirken meist mäßige Kontraktion (vgl. Kurven 7, 8 und 9), während vergleichsweise am

1) Vgl. H. Führer, Die quantitative Bestimmung des Cholins auf biologischem Wege. Biochem. Zeitschr. 77, 412 (1916).

Warmblüterdarm Azetylcholin, und zwar dasselbe hier gebrauchte Präparat, noch in der Verdünnung 1 : 20 Millionen und darunter kräftigen Tonusanstieg bewirkt. Wie die Kurven 7 und 8 zeigen, kann auch am Froschmagenstück Physostigmin, welches für sich allein (s. unten) hier niemals kontrahierend wirkt, in Konzentrationen von 1 : 100000 oder 1 : 1 Million maximalen Tonusanstieg bewirken. Die Wirkungspotenzierung durch Physostigmin gegenüber dem Azetyl-



Kurve 8. Froschmagen. 3mal Azetylcholin 1 : 100000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten. Azetylcholin 1 : 100000 10 Minuten. Mischung 10 Minuten.

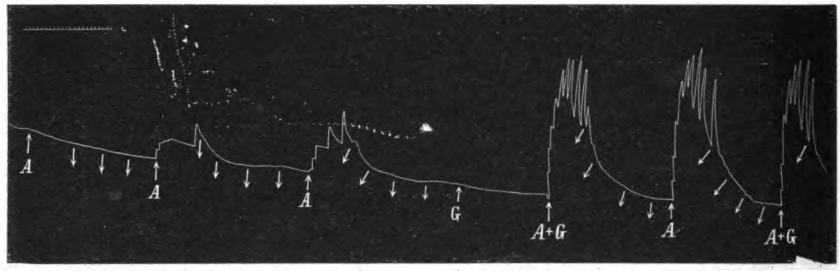


Kurve 9. Froschmagen. 3mal Azetylcholin 1 : 100000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

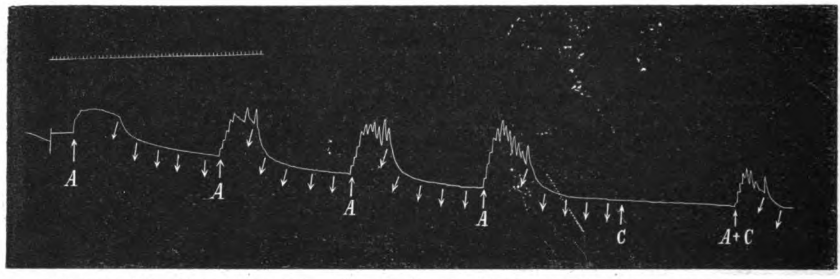
cholin ist indes am Froschmagen durchaus keine solch regelmäßige Erscheinung wie am Blutegel. Kurve 9 zeigt, wie eine ziemlich kräftige Wirkung von Azetylcholin 1 : 100000, die bei wiederholter Vergiftung konstant bleibt, durch Physostigmin 1 : 100000 nicht gesteigert wird. Erst die zweite Vergiftung mit derselben Mischung wurde etwas wirksamer. Auch das Guanidin besitzt dem Azetylcholin gegenüber am Froschmagenring eine wechselnde Wirkung. Kurve 10 zeigt gute Wirkungspotenzierung durch Guanidin 1 : 1000. In anderen Fällen fehlt unter sonst gleichen Bedingungen jegliche Wirkungsver-

stärkung. Wirkungsverminderung durch Guanidin wurde hier nicht beobachtet.

Es schien mir nicht unwichtig, am Froschmagen zu prüfen, ob das Colchicin, bei dem ich, wie einleitend bemerkt, am Warmblüterdarm keine erregbarkeitssteigernde Wirkung gegenüber dem Cholinmuskarin feststellen konnte, hier gegenüber dem Azetylcholin sich dem Physostigmin analog verhält. Genau wie am Warmblüter-



Kurve 10. Froschmagen. Azetylcholin 1 : 100 000 10 Minuten. 2 mal 1 : 10 000 je 10 Minuten. Guanidin 1 : 1000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten. Azetylcholin 1 : 10 000 10 Minuten. Mischung 10 Minuten.



Kurve 11. Froschmagen. 4 mal Azetylcholin 1 : 10 000 je 10 Minuten. Colchicin 1 : 100 000 30 Minuten. Mischung 10 Minuten.

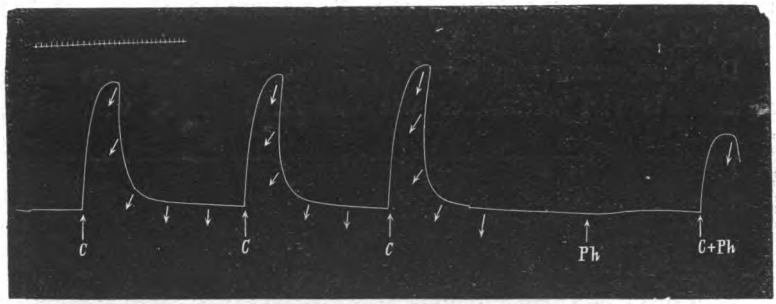
darm läßt sich am Froschmagen lediglich eine hemmende Wirkung auch gegenüber dem Azetylcholin nachweisen, sowohl bei halbstündiger Colchicineinwirkung, wie sie Kurve 11 zeigt, wie bei einer Einwirkung von mehreren Stunden.

Cholin.

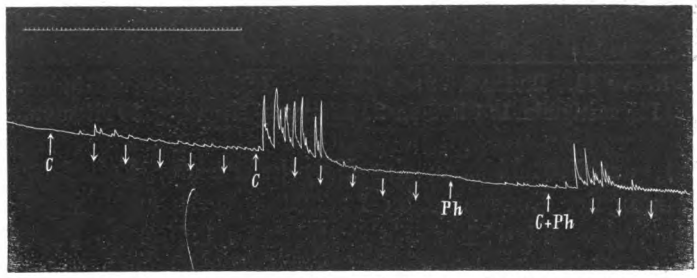
Das Cholin gelangte in Form des krystallisierten salzsauren Salzes (Kahlbaum) zur Verwendung.

Wie erwähnt und wie die Kurve 12 in Vergleichung mit Kurve 4 zeigt, ist die Wirkungsstärke des Cholins am Blutegelpräparat

nur wenig schwächer, als die des Azetylcholins. Das Cholin wäscht sich leicht und rasch wieder aus den Präparaten aus und wirkt, wohl damit im Zusammenhang, bei wiederholter Anwendung gleichstark. Diese verhältnismäßig starke Wirkung des Cholins am Blutegel gegenüber dem Azetylcholin ist recht bemerkenswert. An anderen biologischen Objekten, am meisten ausgeprägt am isolierten Froschherzen, zeigen sich die größten Unterschiede in der Wirkungsstärke.



Kurve 12. Blutegel. 3 mal Cholin 1 : 10 000 je 5 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 5 Minuten.



Kurve 13. Froschmagen. 2 mal Cholin 1 : 10 000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

Hier ist das Azetylcholin mindestens 1000 mal wirksamer als das Cholin. Diese kräftige Wirkung des Cholins am Blutegel wird nun, im Gegensatz zu der des Azetylcholins, niemals verstärkt durch Physostigmin. In einer Konzentration 1 : 1 Million beeinflußt es die Cholinwirkung so gut wie nicht. Stärkere Konzentrationen, wie 1 : 100 000, können eine kräftige Cholinwirkung herabmindern (Kurve 12).

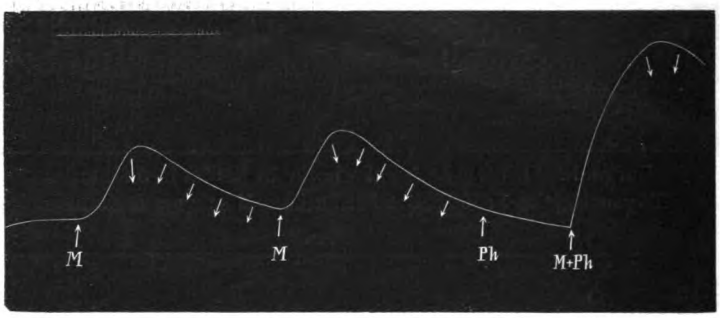
Am Froschmagenring ist das Cholin meist weniger wirksam als am Blutegelpräparat. Lösungen 1 : 10 000 haben häufig keine Wirkung, und selbst Verdünnungen 1 : 1000 können sich an Präparaten,

welche auf andere Gifte gut ansprechen, als unwirksam erweisen. Beobachtet man eine Wirkung am Froschmagen, wie in Kurve 13, so wird dieselbe durch Physostigmin ebensowenig gesteigert wie am Blutegel, sondern eher abgeschwächt.

Cholinmuskarin.

Salzsaures Cholinmuskarin, das nach dem bekannten Verfahren von Schmiedeberg und Harnack hergestellt wurde, ist nach den Angaben von Dale[1]) ein Nitrosocholin und wie das Azetylcholin ein Ester des Cholins.

Das Cholinmuskarin erweist sich im allgemeinen am Blutegelpräparat als viel wirksamer wie das Azetylcholin, während, wie



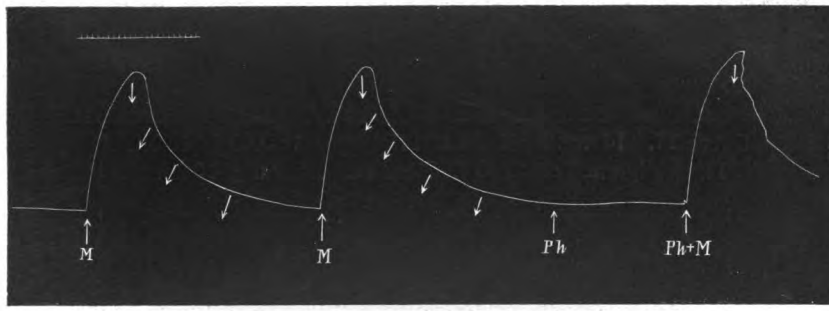
Kurve 14. Blutegel. 2mal Muskarin 1 : 400 000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

erwähnt, am Froschherzen das Umgekehrte der Fall ist. Cholinmuskarin in der Konzentration 1 : 400 000 kann am Blutegel ebenso stark kontrahierend wirken wie Azetylcholin 1 : 10 000. Physostigmin kann diese Muskarinwirkung mäßig verstärken, doch meist ist dies nicht der Fall. Kurve 14 zeigt eine Verstärkung der Muskarinwirkung 1 : 400 000 durch Physostigmin in der Konzentration 1 : 1 Million. In Kurve 15 ist durch die Physostigminkonzentration 1 : 100 000 keine Verstärkung von Muskarin 1 : 100 000 zu sehen. Durch Guanidin in der Verdünnung 1 : 1000—1 : 4000 wurde entweder keine Beeinflussung oder Verminderung der Muskarinwirkung beobachtet.

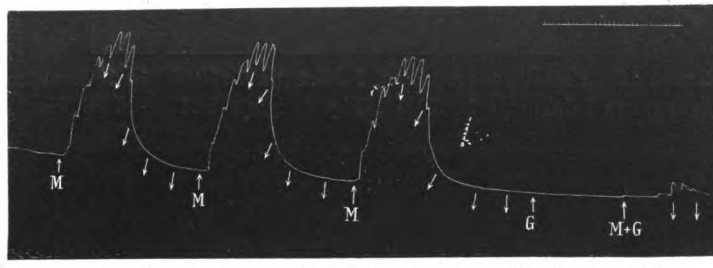
Auch am Froschmagenpräparat ist das Cholinmuskarin wirksamer als das Azetylcholin. Eine Wirkungsverstärkung durch Physostigmin in den Verdünnungen 1 : 1 Million und 1 : 100 000 wurde in

1) H. H. Dale, The Action of Certain Esters and Ethers of Choline, and their Relation to Muscarine. Journal of Pharmacology and Exp. Therap. 6, 147 (1914/15).

verschiedenen Versuchen nicht beobachtet, sondern nur Verminderung der kräftigen Muskarinwirkung. Dasselbe gilt für das Guanidin, welches noch ausgeprägter wie am Blutegel am Froschmagen ein antagonistisches Verhalten zeigt. Es wurden die Verdünnungen 1 : 1000—1 : 8000 in dieser Richtung geprüft. Kurve 16 zeigt eine entsprechende Wirkung.



Kurve 15. Blutegel. 2 mal Muskarin 1 : 100 000 je 5 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 5 Minuten.



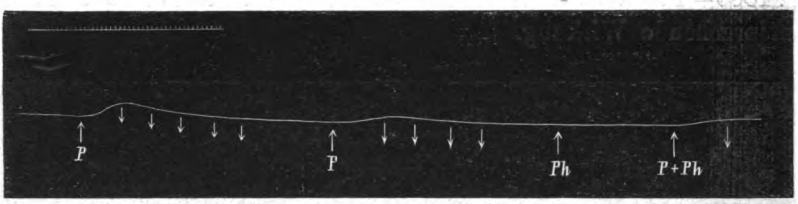
Kurve 16. Froschmagen. 3 mal Muskarin 1 : 100 000 je 10 Minuten. Guanidin 1 : 1000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

Pilokarpin.

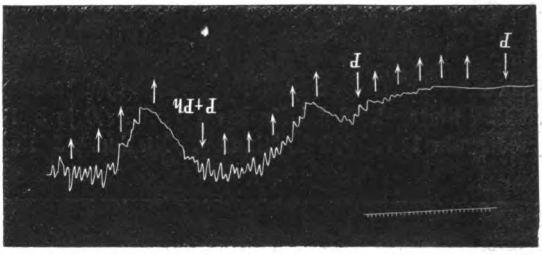
Das salzsaure Pilokarpin (Merck) wirkt an manchen biologischen Objekten etwa so stark wie das Cholinmuskarin. Am Blutegelpräparat wirkt es außerordentlich viel schwächer. Konzentrationen des Pilokarpins 1 : 10000 haben meist keine, solche von 1 : 5000 nur sehr schwache Wirkung. Eine Verstärkung dieser Wirkung durch Physostigmin, das in Verdünnungen 1 : 10000 bis 1 : 10 Millionen geprüft wurde, konnte ich nicht beobachten (Kurve 17).

Am Froschmagenring wechselt die Pilokarpinwirkung sehr in ihrer Stärke. Stellt man von demselben Magen mehrere Präparate her, so kann sich das Pilokarpin ganz verschieden an ihnen verhalten.

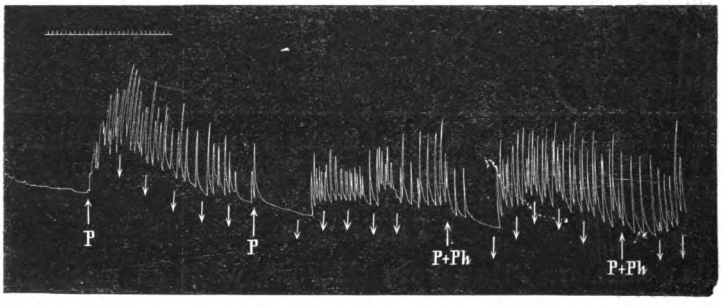
Dabei kann eine Lösung 1 : 10000, die häufig gar nicht mehr kontrahierend wirkt, ausnahmsweise stärker wirken als eine solche 1 : 5000 oder 1 : 2000. Das Zusammenwirken von Pilokarpin und Physostigmin läßt sich nur selten einwandfrei verfolgen, weil beim



Kurve 17. Blutegel. (3) 2 mal Pilokarpin 1 : 5000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.



Kurve 18. Froschmagen. 2 mal Pilokarpin 1 : 10 000 je 10 Minuten. Lösung von Pilokarpin 1 : 10 000, Physostigmin 1 : 100 000 10 Minuten.



Kurve 19. Froschmagen. 2 mal Pilokarpin 1 : 20 000 je 10 Minuten. Lösung von Pilokarpin 1 : 20 000, Physostigmin 1 : 1 Million 2 mal je 10 Minuten.

Versuch, Pilokarpinlösungen obiger Konzentrationen aus den Präparaten auszuwaschen, oft stundenlang dauernde Erregung und rhythmische Tätigkeit des Präparates auftritt. Es handelt sich dabei um eine »Entgiftungserregung«[1]), eine Erscheinung, die wohl jedem

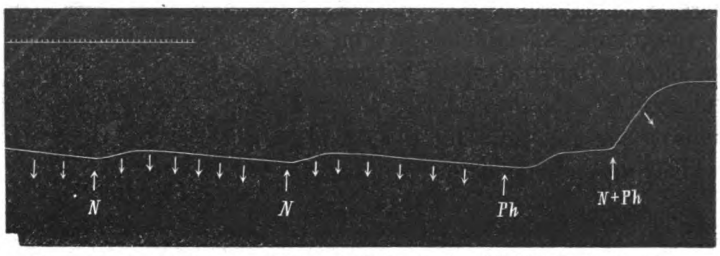
1) Vgl. hierzu: A. Kuyer und I. A. Wijsenbeek, Über Entgiftungserregung und Entgiftungshemmung. Arch. f. d. ges. Physiol. 154, 16 (1913).

bekannt ist, der schon an isolierten Organen gearbeitet hat, die mir aber noch nie in solch auffälliger Weise entgegentrat wie hier. Besonders bemerkenswert erscheint bei dieser Pilokarpinwirkung, daß sich, wie Kurve 18 zeigt, eine stark erregende Wirkung überhaupt erst beim Auswaschen zeigt, während die Pilokarpinlösung selbst nicht oder nur schwach erregend wirkt. Unter solchen Bedingungen läßt sich eine etwaige Wirkungspotenzierung durch Physostigmin nicht feststellen. Dies kann nur dann geschehen, wenn man ausnahmsweise Präparate findet, welche sich beim Auswaschen wieder dehnen. An diesen läßt sich eine Wirkungsverstärkung weder durch Physostigmin (Kurve 19) noch durch Guanidin beobachten.

Nikotin.

Zur Verwendung gelangte das weinsaure Salz des Nikotins (Merck).

Wie ich[1]) früher gezeigt habe, sind Nikotinlösungen am Blutegelpräparat sehr stark wirksam. Sie wirken in größerer Verdünnung nur allmählich kontrahierend und waschen sich schlecht aus. Um den Synergismus Nikotin-Physostigmin zu untersuchen, vergiftet man am besten mit schwachen Lösungen kurze Zeit. Einen derartigen Versuch zeigt Kurve 20. Dreimalige Vergiftung mit



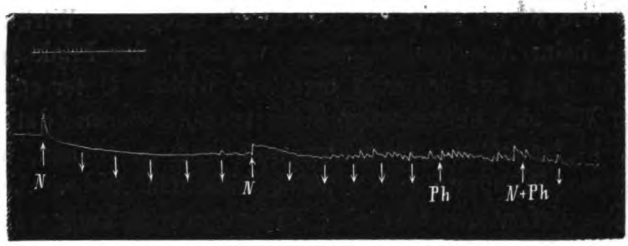
Kurve 20. Blutegel. (3) 2mal Nikotin 1 : 200 000 je 5 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 5 Minuten.

Nikotin 1 : 200 000 ergab gleichförmige schwache Kontraktion. Physostigmin 1 : 100 000 bewirkte nach einiger Zeit gleichfalls eine schwache Kontraktion, wahrscheinlich, weil das Nikotin noch nicht völlig ausgewaschen war. Die Mischung von Nikotin und Physostigmin ergab mäßige Wirkungspotenzierung.

Am Froschmagenring, der auf Nikotin verhältnismäßig wenig anspricht, wurde nach Vergiftung mit den Konzentrationen 1 : 10 000

1) H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin, Wien 1911, S. 48.

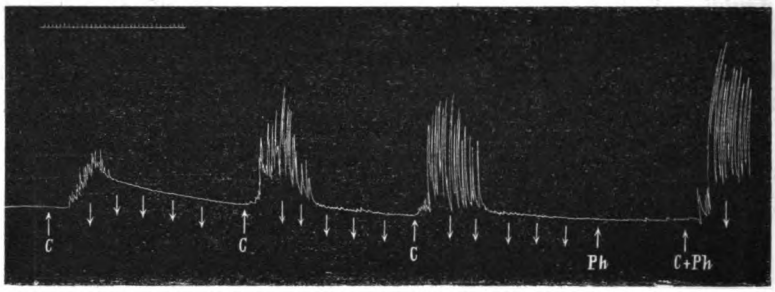
und 1 : 100000 durch Physostigmin 1 : 100000 und 1 : 1 Million keine deutliche Beeinflussung der Wirkung gesehen (Kurve 21).



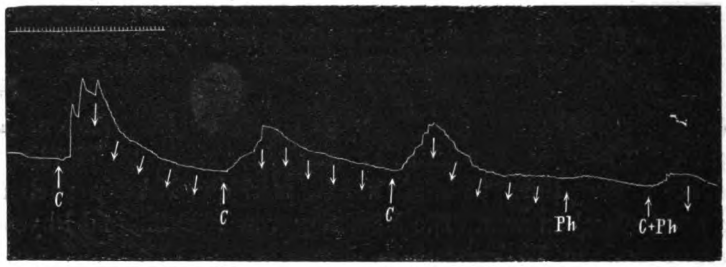
Kurve 21. Froschmagen. 2 mal Nikotin 1 : 10 000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

Chinin.

Von den Chininsalzen wurde die salzsaure Verbindung zu den Versuchen gebraucht.



Kurve 22. Blutegel. 3 mal Chinin 1 : 5000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 10 Millionen 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.



Kurve 23. Froschmagen. 3 mal Chinin 1 : 5000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung 10 Minuten.

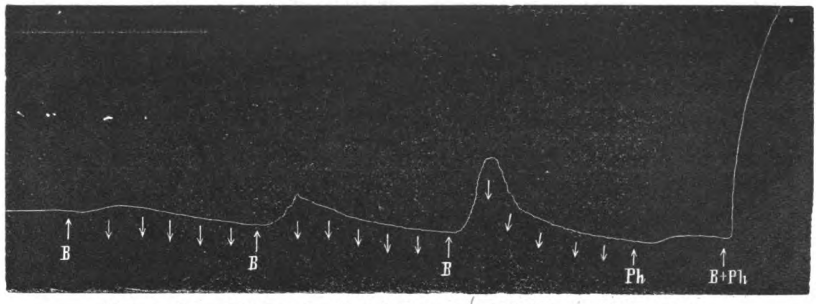
Die erregende Wirkung des Chinins, welche am besten in der Konzentration 1 : 5000 am Blutegelpräparat in wiederholter An-

wendung geprüft wird, findet durch Physostigmin in starker (1 : 50000) und schwacher (bis 1 : 10 Millionen) Lösung ausgesprochene Potenzierung (Kurve 22). Auch Guanidin bewirkt in den Konzentrationen 1 : 2000—1 : 10000 Wirkungsverstärkung des Chinins.

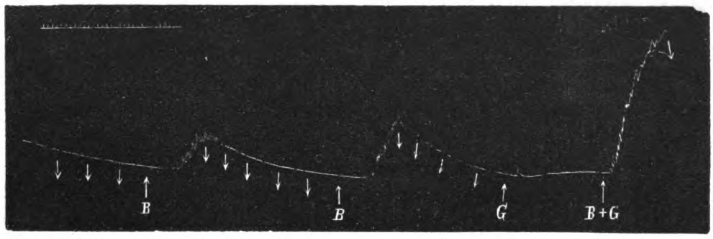
Am Froschmagenring konnte dagegen weder durch Physostigmin (Kurve 23) noch durch Guanidin deutliche Wirkungspotenzierung des Chinins beobachtet werden, sondern die Wirkung war entweder eine negative oder häufiger — wie in der wiedergegebenen Kurve — eine antagonistische.

Baryt.

Bariumchlorid erweist sich an der glatten Muskulatur des Blutegels als relativ stark wirksam. Eine Konzentration 1 : 10000 kann an empfindlichen Präparaten maximale Kontraktion herbeiführen. 1 : 40000 ist bei erstmaliger Vergiftung, wie Kurve 24 zeigt, oft wenig



Kurve 24. Blutegel. 3 mal Baryt 1 : 40000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung: Anstiegsdauer 9 Minuten.

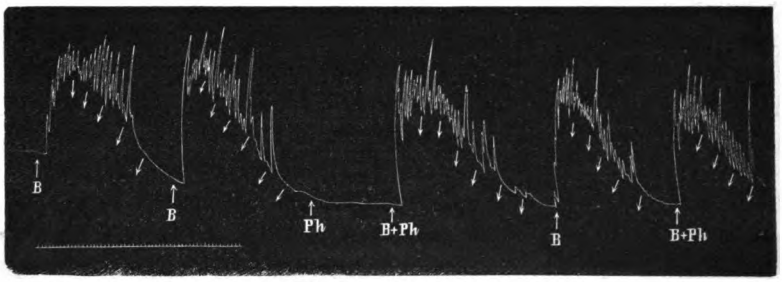


Kurve 25. Blutegel. (3) 2 mal Baryt 1 : 20000 je 12 Minuten. Guanidin 1 : 5000 20 Minuten. Mischung 12 Minuten.

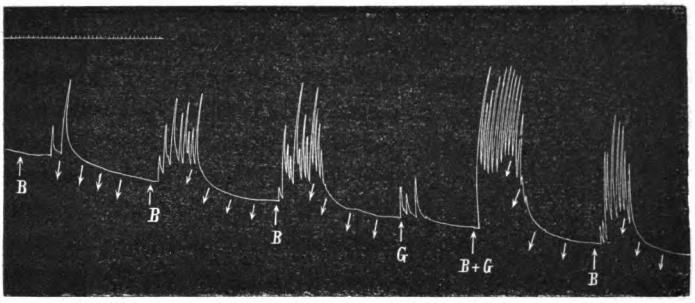
wirksam. Bei wiederholter Vergiftung beobachtet man oft treppenförmiges Ansteigen. Physostigmin in den Konzentrationen 1 : 100000 oder 1 : 1 Million bewirkt mit Baryt 1 : 40000 zusammen maximale Kontraktion des Präparates (Kurve 24). Auch Guanidin in den Kon-

zentrationen 1 : 1000—1 : 5000 bedingt kräftige Wirkungssteigerung (Kurve 25). Am Blutegelpräparat wurde neben Guanidin auch die Wirkung von Methylguanidin (in Form des salzsauren Salzes) in seiner Beeinflussung der Barytwirkung geprüft. Es wirkt dem Guanidin ähnlich verstärkend.

Am Froschmagenring wirkt Baryt schwächer als am Blutegelpräparat. Häufig ist die Verdünnung 1 : 4000 kaum und, wie Kurve 26 zeigt, erst 1 : 2000 gut wirksam. Eine Wirkungsverstärkung



Kurve 26. Froschmagen. 2 mal Baryt 1 : 2000 je 10 Minuten. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Mischung 10 Minuten. Baryt 1 : 2000 10 Minuten. Mischung 10 Minuten.



Kurve 27. Froschmagen. 3 mal Baryt 1 : 4000 je 10 Minuten. Guanidin 1 : 2000 20 Minuten. Mischung 10 Minuten. Baryt 1 : 4000 10 Minuten.

von Barytlösung durch Physostigminlösung verschiedener Konzentration (1 : 100000 und 1 : 1 Million) habe ich nicht beobachtet (Kurve 26). Durch Guanidinlösung 1 : 1000—1 : 4000 sah ich meist keine, ausnahmsweise mäßige Verstärkung der Barytwirkung (Kurve 27), neben häufigerer Wirkungsverminderung in anderen Fällen.

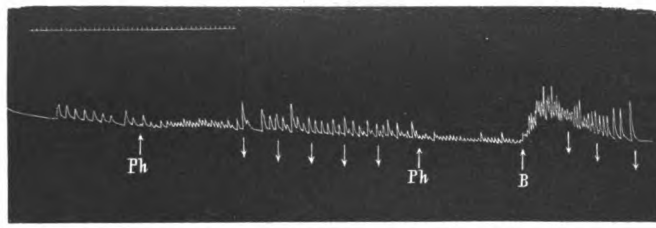
Physostigmin.

Zu den Versuchen diente Physostigminsulfat (Merck), dessen Lösung 1 : 100 in physiologischer Kochsalzlösung gegen Lackmus

schwach sauer reagiert. Kontrollversuche wurden mit Physostigminsalizylat (Merck) ausgeführt, dessen 1%ige Lösung gleichfalls saure Reaktion zeigt. Die stärksten, zu den Versuchen gebrauchten Lösungen im Verhältnis 1 : 1000 mit Ringerlösung hergestellt, reagierten vollkommen neutral.

Gegenüber der starken Wirkung des Physostigmins am Warmblüterdarm, welcher sich in Verdünnungen 1 : 1 Million und darunter kräftig kontrahiert, ist die schwache Wirkung des Giftes am Froschmagen- und Blutegelpräparat sehr auffallend.

Am Froschmagenring wurde in Konzentrationen 1 : 1 Million bis zur Stärke von 1 : 1000 niemals Tonusanstieg beobachtet. Am untätigen Präparat ist überhaupt keine Wirkung zu sehen. Am spontan tätigen Stück bewirkten starke Lösungen Abnahme der Kontraktionshöhe, wobei gleichzeitig, wie Kurve 28 zeigt, Beschleunigung der



Kurve 28. Froschmagen. 2mal Physostigmin 1 : 2000 je 20 Minuten. Baryt 1 : 2000 10 Minuten.

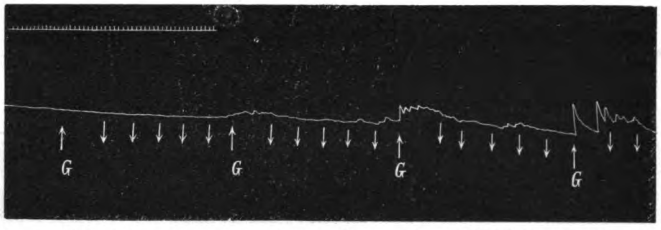
rhythmischen Bewegungen eintrat. Noch auffälliger ist aber am Froschmagen das fast völlige Fehlen einer erregbarkeitssteigernden Wirkung gegenüber der Wirkung der anderen geprüften Substanzen. Nur allein beim Zusammenwirken mit Azetylcholin wurde eine kräftige Wirkungspotenzierung beobachtet. Die kontrahierende Wirkung der anderen Gifte wird durch Physostigmin entweder nicht oder in hemmendem Sinne beeinflußt.

Bedeutend stärker äußert sich eine Wirkung des Physostigmins am Blutegelpräparat. Einmal in der Richtung, daß hier starke Lösungen (1 : 5000—1 : 10000) Tonusanstieg bewirken, dann aber vor allem darin, daß die schwächeren Lösungen, welche selbst nicht mehr kontrahierend wirken, die kontrahierende Wirkung fast aller anderen Gifte in hohem Grade fördert. Über diese erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins und ihren Angriffsort am Blutegel soll später in einer anderen Arbeit ausführlicher berichtet werden.

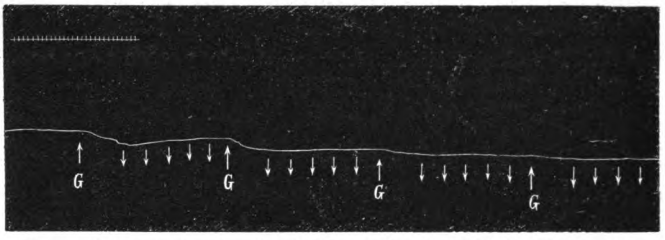
Guanidin.

Guanidin gelangte in Form des salzsauren Salzes zur Verwendung, und zwar in Präparaten von Kahlbaum und von Merck. Das Mercksche Präparat besitzt den Vorzug klarer Löslichkeit im Verhältnis 1 : 10 in Wasser. Die starken Lösungen können saure Reaktion aufweisen. Die gebrauchten Verdünnungen mit Ringerlösung reagierten neutral. Die Wirkung beider Präparate war dieselbe.

Guanidin verhält sich am Warmblüterdarm ähnlich wie Physostigmin: Starke Lösungen bewirken Tonusanstieg, schwächere können die Wirkung erregender Gifte verstärken. Letztere Wirkung zeigt sich in den Kurven 1 und 2.



Kurve 29. Froschmagen. 4 mal Guanidin 1 : 1000 je 10 Minuten.



Kurve 30. Blutegel. 4 mal Guanidin 1 : 1000 je 10 Minuten.

Am Froschmagen ist Guanidin allein verhältnismäßig stärker als Physostigmin. Es wirkt in Verdünnung 1 : 500 und 1 : 1000 schwach kontrahierend. Daneben ruft es am nicht spontan tätigen Organstück rhythmische Kontraktionen hervor, und zwar namentlich bei wiederholter Anwendung (Kurve 29). Seine erregbarkeitssteigernde Wirkung zeigt sich am Froschmagen nur gegenüber Azetylcholin und Baryt, doch gegenüber beiden Giften nicht regelmäßig.

Am Blutegelpräparat bewirken Guanidinlösungen niemals Tonusanstieg, sondern in starken Konzentrationen (1 : 200—1 : 1000) leichten Tonusabfall (Kurve 30). Eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Guanidins wurde nur gegenüber Baryt und Chinin gefunden.

Gegenüber Azetylcholin ist eine solche kaum angedeutet, vielmehr zeigt sich viel häufiger eine antagonistische Wirkung.

Methylguanidin. Synthetisches salzsaures Methylguanidin gelangte in reiner Form zur Verwendung. Es wurde lediglich gebraucht, um festzustellen, ob es die Wirkung des Baryts am Blutegel in gleicher Weise potenziert wie das Guanidin. Dies ist in der Tat der Fall.

Besprechung der Versuche.

Die auffallendste Beobachtung in den beschriebenen Versuchen ist die hochgradige Wirkungspotenzierung von Azetylcholin und Physostigmin. Auf Physostigmin bezogen, welches in der Verdünnung 1 : 10000 allein Kontraktion am zentrenfreien Blutegelpräparat hervorruft, während bei Gegenwart von an sich schwach wirkenden Azetylcholinmengen noch die Verdünnung 1 : 100 Millionen mindestens ebenso starke Wirkung besitzt, ist die Wirkungsverstärkung eine hunderttausend- bis millionenfache. Gegenüber dem Azetylcholin erscheint sie noch weitergehend: Eine Verdünnung 1 : 10 Milliarden kann bei Gegenwart von an sich nicht kontrahierend wirkenden Physostigminmengen um mehr als das Millionenfache verstärkt werden.

Bei der beobachteten Wirkungspotenzierung von Azetylcholin-Physostigmin ist von vornherein nicht ersichtlich, ob dabei nur das Physostigmin die erregende Wirkung des Azetylcholins steigert, oder ob auch das Azetylcholin die erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins potenziert. Eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Azetylcholins ist bisher an anderen Objekten nicht beobachtet worden, während eine solche beim Physostigmin längst allgemein angenommen wird. Ich habe in besonderen Versuchen festgestellt, daß das Azetylcholin am Blutegel die erregende Wirkung des Baryts nicht steigert, sich also anders verhält wie Physostigmin und Guanidin. Es dürfte sich darum bei dem potenzierten Synergismus Azetylcholin-Physostigmin lediglich um eine Steigerung der erregenden Wirkung des Azetylcholins durch die erregbarkeitssteigernde des Physostigmins handeln.

Diese außerordentliche Wirkungspotenzierung, welche sich in geringerem Grade auch am zentrenhaltigen Froschmagenring beobachten läßt, scheint von vornherein einer einfachen chemischen Erklärung zugänglich, wenn man berücksichtigt, daß das Azetylcholin in wässeriger Lösung leicht zersetzlich ist, wobei es in seine Komponenten Cholin und Essigsäure zerfällt. Man kann sich vorstellen, daß das Azetylcholin an Blutegel und Froschmagen aus dem Grunde verhält-

nismäßig wenig wirkt, weil es am Orte seiner Wirkung (motorisches Nervenende oder Muskelzelle) verseift wird, so daß seine Wirkung bis zu der des Cholins herabgedrückt erscheint. Physostigmin verhindert vielleicht diese Zersetzung, wodurch das Azetylcholin zu einer Wirkungsstärke emporgehoben wird, wie sie am isolierten Warmblüterdarm und am Froschherzen normal sich zeigt.

Auf eine Verseifung des Azetylcholins ist sicherlich seine geringe Wirksamkeit am Warmblüter bei subkutaner Injektion zurückzuführen, verglichen mit seiner Wirkung bei intravenöser Applikation. Es steht in dieser Zersetzlichkeit dem Adrenalin nahe und ist jedenfalls im Tierkörper viel labiler wie das als Ester entsprechend konstituierte Cholinmuskarin (Nitrosocholin) und das chemisch gleichfalls empfindliche Pilokarpin. Bei der Verwendung am isolierten Organ des Kaltblüters sollte man jedoch meinen, daß diese Zersetzlichkeit kaum maßgebend sein kann: Die Verseifung des Azetylcholins erfolgt nach den Literaturangaben am leichtesten in alkalischer Lösung. Dabei wirkt es aber kräftig am Warmblüterdarm, welcher in stark alkalisch reagierender Tyrodelösung arbeitet, und zwar bei einer Temperatur von 39°. Seine Zersetzungsgeschwindigkeit in der fast neutral reagierenden Ringerlösung bei 17° ist sicherlich eine viel geringere. In besonderen Versuchen erwies sich der Ester auch in alkalischer Lösung als relativ beständig:

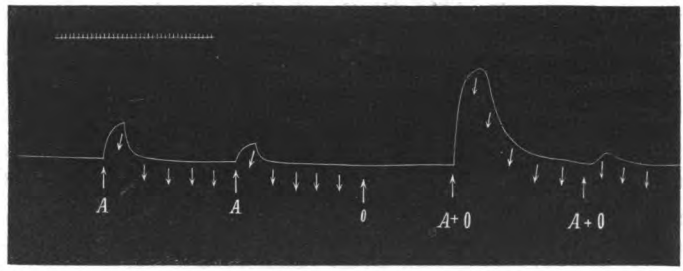
Wurde eine Azetylcholinlösung 1 : 100000 mit so viel Natriumkarbonat versetzt, daß sie gegen Lackmus kräftig alkalisch reagierte, und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, so hatte dieselbe beim Versetzen mit Physostigmin immer noch fast maximale Wirkung am Blutegelpräparat.

Dieser und ähnliche Versuche zeigten zugleich, daß die Mischung Azetylcholin-Physostigmin auch bei deutlich alkalischer Lösung gut wirksam ist, daß andererseits Alkalizusatz keine Verstärkung der Azetylcholinwirkung bedingt, während solche Verstärkungen der Wirkung unter dieser Bedingung bei manchen Alkaloiden bekannt sind.

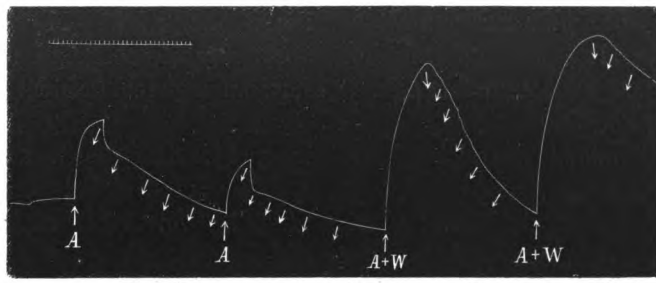
Sehr bemerkenswert ist dagegen, daß die Wirkung des Azetylcholins durch Säurezusatz verstärkt wird. Milchsäure habe ich in dieser Richtung nicht geprüft. Essigsäure in verschiedenen Mengen erwies sich als wenig fördernd für die Azetylcholinwirkung. Wirksamer war meist Oxalsäure, und die stärkste Wirkung sah ich bei der Weinsäure. Kurve 31 zeigt eine starke Wirkung der Oxalsäure in der Verdünnung 1 : 4000, Kurve 32 diejenige von Weinsäure derselben Verdünnung. Beide Lösungen reagierten kräftig sauer.

Schwächere Lösungen, welche aber immer noch sauer gegen Lackmus reagierten, hatten geringere Wirkung.

Die verhältnismäßig schwache Wirkung der Essigsäure in diesen Versuchen und die stärkere der kalkfällenden Säuren ließen daran denken, daß vielleicht eine durch Kalkentziehung bedingte Erregbarkeitssteigerung, wie sie Chiari und Fröhlich[1]) in ihren Versuchen als entscheidend ansehen, auch hier die Azetylcholinwirkung verstärkt. Dagegen spricht, daß die weniger stark kalkfällende Weinsäure



Kurve 31. Blutegel. 2 mal Azetylcholin 1 : 100 000 je 5 Minuten. Oxalsäure 1 : 4000 20 Minuten. Mischung 2 mal je 5 Minuten.



Kurve 32. Blutegel. 2 mal Azetylcholin 1 : 100 000 je 5 Minuten. 2 mal Lösung von Azetylcholin 1 : 100 000, Weinsäure 1 : 4000 je 5 Minuten.

stärker fördernd wirkt als die Oxalsäure; dagegen spricht ferner, daß in Versuchen mit Natriumoxalat, das übrigens an sich am Blutegelpräparat erregend wirkt, in stark den Kalk der Ringerlösung ausfällender Menge keine entsprechende Verstärkung der Azetylcholinwirkung gesehen wurde. Maßgebend scheint bei der Verstär-

1) R. Chiari und A. Fröhlich, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Dieses Archiv 64, 215 (1911). — Vgl. ferner H. Januschke, Über die Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäurewirkung. Ebenda 61, 363 (1909). — O. Gros, Über das Wesen der Oxalsäurewirkung auf das Froschherz. Ebenda 71, 395 (1913).

kungswirkung gegenüber dem Azetylcholin das Vorhandensein freier Säure. Diese Beobachtung einer Wirkungsverstärkung durch freie Säure bei einem namentlich in alkalischem Medium labilen Produkte, wie es das Azetylcholin darstellt, erinnert an jene analoge Beobachtung von Kretschmer[1]) beim Adrenalin. Vielleicht läßt sich in ähnlicher Weise durch Säure auch am Warmblüter die Wirkung des Azetylcholins erhöhen.

Im Hinblick auf diese Beeinflussung des Azetylcholins durch Säure ist es von besonderem Interesse, daß die Ausgangslösungen des Physostigmins saure Reaktion besitzen. Diese zeigt sich aber nur in der niemals direkt gebrauchten 1 %igen Lösung. Die Lösung 1 : 1000 in Ringerlösung reagiert schon durchaus neutral. Für die großen Verdünnungen, welche beim Physostigmin noch synergistisch gegenüber dem Azetylcholin wirken, ist eine direkte Säurewirkung absolut ausgeschlossen. Immerhin könnten H-Ionen bei der Physostigminwirkung doch insofern eine Rolle spielen, als unter der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Giftes, analog der Wirkung des Strychnins im Zentralnervensystem (Langendorff, Winterstein[2])), vielleicht in der Muskulatur Säure produziert wird, die dann imstande wäre, eine Zersetzung des Azetylcholins am Orte der Wirkung zu verhindern. Für den speziellen Fall des Synergismus Azetylcholin-Physostigmin würde eine derartige, auf eine Verhinderung der Zersetzung des labilen Cholinesters sich gründende Erklärung am meisten befriedigend erscheinen.

Vollkommen ausreichend ist sie nicht, denn auch unzersetzliche Substanzen, wie der Baryt, werden am Blutegel durch Physostigmin außerordentlich in ihrer Wirkung verstärkt, andererseits wird das dem Azetylcholin pharmakologisch nahestehende Pilokarpin, dessen Wirkung am Blutegel verhältnismäßig ebenso schwach ist wie die des Azetylcholins, durch Physostigmin keineswegs fördernd beeinflußt. Angesichts dieser Tatsachen erscheint das Zusammenwirken von Azetylcholin und Physostigmin doch als ein spezifischer potenzierter Synergismus, der sich am zentrenfreien Blutegelpräparat in besonders hohem Maße ausgeprägt findet.

Läßt sich der spezielle Fall des Azetylcholins im Zusammenhang mit seiner Zersetzlichkeit erklären, so müssen für die Wirkungspotenzierung der anderen Gifte, namentlich des Baryts, der übrigens

1) W. Kretschmer, Die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Säure. Dieses Archiv 57, 438 (1907).

2) H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Narkose. III. Narkose und Erstickung. Biochem. Zeitschr. 70, 130 (1915).

in seiner Wirkung durch Säure (Weinsäure, Essigsäure) nicht verstärkt wird, doch andere Faktoren maßgebend sein. Den Antagonismus Atropin-Muskarin konnte Straub[1]) durch den Nachweis verständlich machen, daß das Atropin die Geschwindigkeit des Eindringens von Muskarin verlangsamt. Vielleicht kommt für das entgegengesetzt wirkende Physostigmin der umgekehrte Mechanismus in Frage, daß es die Zellpermeabilität für die anderen Gifte erhöht, eine Wirkung, welche dann für alle durch Physostigmin verstärkten Gifte, mit Einschluß des Azetylcholins, von ausschlaggebender Bedeutung sein könnte. Die Richtigkeit dieser Annahme ließe sich wohl auch hier analytisch-quantitativ erhärten, wie Straub dies beim Atropin-Muskarin ausführen konnte.

Ich habe einleitend erwähnt, daß ich eine regelmäßige Wirkungspotenzierung bei Versuchen an Warmblüterorganteilen nicht beobachten konnte. Ähnliches gilt auch für einen Teil der Versuche hier: Während am Blutegelpräparat mit größter Regelmäßigkeit der potenzierte Synergismus Azetylcholin-Physostigmin erhalten wird, ist dies nicht der Fall beim Froschmagenring. Die Wirkungsverstärkung kann hier, wie Kurve 8 zeigt, eine sehr bedeutende sein, sie kann aber auch, bei Verwendung gleichstarker Lösungen, vollkommen fehlen, wie aus Kurve 9 zu ersehen ist. Dabei handelt es sich nicht allein um individuelle Schwankungen von Tier zu Tier, wie sie z. B. für das Muskarin schon lange bekannt sind, und zwar nicht nur für das ganze Tier, sondern auch für das isolierte Herz, eine Erscheinung, die ich[2]) für das isolierte Herz des Frosches neuerdings auch gegenüber dem Azetylcholin beobachtet habe; im vorliegenden Falle zeigen sich sogar nicht unbeträchtliche Schwankungen bei Verwendung verschiedener Stücke von demselben Magen. Wenn irgendwo die Möglichkeit besteht, diese sich an isolierten Organen ergebenden Unterschiede in ihrer Empfindlichkeit aufzuklären, so ist sie hier vorhanden.

In Versuchen, die Ursache dieses Verhaltens festzustellen, ergab sich, daß es für das Zustandekommen der Wirkungspotenzierung gleichgültig ist, ob Sommer- oder Winterfrösche gebraucht, ob die Tiere vor den Versuchen warm gehalten oder aus kaltem Raum entnommen wurden. Es war ohne große Bedeutung, ob die Tiere frisch gefangen oder lange, selbst über ein Jahr, ohne Fütterung im La-

1) W. Straub, Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Arch. f. d. ges. Physiol. 119, 127 (1907).

2) H. Führer, Die quantitative Bestimmung des Cholins. Biochem. Zeitschr. 77, 412 (1916).

boratorium gehalten wurden. Auch war nicht maßgebend, ob die Frösche vor dem Versuch gefüttert wurden oder nicht, ob das Magenstück spontane Kontraktionen ausführte oder sich ruhig verhielt. Belanglos erschien auch, ob die Azetylcholinlösung stark und die Physostigminlösung schwach war oder umgekehrt, oder ob beide Lösungen gleiche Konzentration aufwiesen. Belanglos war ferner, ob das Azetylcholin erst nur ein- und zweimal oder vier- und fünfmal vor der Anwendung des Physostigmins gegeben wurde. Nur ein Faktor konnte aufgefunden werden, dem sicherlich wenigstens eine gewisse Bedeutung zukommt und der sich aus den wiedergegebenen Kurven gut erkennen und in seiner Bedeutung ermessen läßt, das ist der Dehnungszustand des Magenrings. Alle Versuche wurden mit derselben schwachen Belastung des Schreibhebels ausgeführt[1]). Das Verhalten der verschiedenen Präparate, die zum Versuche kamen, zeigte aber beträchtliche Unterschiede: Im Versuch, welcher in Kurve 9 wiedergegeben ist, war von vornherein an dem Präparat gar keine Tendenz zur Erschlaffung bemerkbar, keine Dehnungstendenz unter die ursprüngliche Ruhelage des Präparates. Das Präparat kehrte nach jeder Vergiftung mit Azetylcholin auf die anfängliche Länge zurück. Anders bei den Versuchen der Kurven 7 und 8: Während bei Versuch Kurve 7, wie meist bei wiederholter Vergiftung unter der angewandten Belastung des Schreibhebels, ein leichtes Absinken unter die Nullinie der Kurve verzeichnet wird, ist an dem Magenring der Kurve 8 schon vor der Vergiftung mit Azetylcholin eine Tendenz zur Dehnung vorhanden, und während der drei Vergiftungen mit Azetylcholin hat sich das Präparat noch beträchtlich weiter verlängert. An diesem stark gedehnten Präparat ist nun die stärkste Wirkungspotenzierung eingetreten, eine schwächere zeigt das mäßig gedehnte Präparat, während das nicht gedehnte Organstück überhaupt keine solche aufweist.

Bemerkt sei, daß künstliche rasche Dehnung des Magenringes durch stärkere Belastung in wiederholten Versuchen keine verstärkte Potenzierung ergab. Von Bedeutung war lediglich die von vornherein am Präparat sich zeigende »Dehnungstendenz«, die seinem »Tonus« umgekehrt proportional erscheint. Niedriger Tonus des Froschmagenringes ist jedenfalls ein Faktor, welcher das Zustandekommen einer Wirkungs-

1) Trotzdem waren die mechanischen Bedingungen für die verschiedenen Präparate insofern nicht dieselben, als die Größe des Magens und seine Wandstärke mit der Größe des Tieres wechseln und die herausgeschnittenen Stücke nicht genau die gleiche Breite hatten.

potenzierung an ihm durch Azetylcholin-Physostigmin begünstigt.

Der Tonus der quergestreiften und glatten Muskulatur ist bekanntlich von ihrer Innervation abhängig. Durchschneidung der nervösen zugehörigen Bahnen bewirkt Erschlaffung, Tonusabfall. Ich habe in meinen Versuchen den von seinen Nerven abgetrennten, also nicht mehr tonisch innervierten Hautmuskelschlauch des Blutegels mit dem noch ganglienzellenhaltigen tonisch innervierten Muskelring des Froschmagens verglichen. Als allgemeines Ergebnis bei der Prüfung verschiedener Gifte an beiden Präparaten zeigte sich, wie aus der untenstehenden Tabelle zu ersehen ist, daß an dem Blutegelpräparat stärker und regelmäßiger Wirkungspotenzierungen auftreten, als am Froschmagenring. Wie am Froschmagen allein, so erweist sich entsprechend aus einer Vergleichung von Froschmagen- und Blutegelpräparat die Bedeutung des Tonus oder des Dehnungszustandes der Organstücke für das Zustandekommen der Wirkungsverstärkung. Durch direkte Vergleichung zentrenhaltiger und zentrenfreier Blutegel- und Froschmagenpräparate sollen die hier gemachten Erfahrungen noch weiter experimentell verfolgt werden.

Zu den übrigen Giften und der Beeinflussung ihrer chemischen Reizwirkung durch Physostigmin und Guanidin (vgl. die Tabelle) ist im allgemeinen zu bemerken, daß letztere beide sich im großen ganzen an Blutegel- und Froschmagenpräparat gleichsinnig erregbarkeitssteigernd verhalten. Abgesehen von einigen Besonderheiten, auf die hier nicht eingegangen werden soll, erscheint die Wirkung des Guanidins wie eine abgeschwächte Physostigminwirkung.

Tabelle.

Substanz	Physostigmin		Guanidin	
	Blutegel	Froschmagen	Blutegel	Froschmagen
Azetylcholin .	++	++, +, θ	(+), θ, —	+, θ
Cholin	θ, —	—		
Cholinmuskarin	+, θ	—	θ, —	—
Pilokarpin . .	θ	θ		
Nikotin	+	θ		
Chinin	+	θ, —	+	θ, —
Baryt	++, +	θ	+	(+), θ, —

Zeichenerklärung: ++ bedeutende Wirkungsverstärkung,
+ mäßige Wirkungsverstärkung,
θ keine Wirkungsbeeinflussung,
— Wirkungsverminderung.

Vergleicht man das Physostigmin in seinem Verhalten zu den anderen erregenden Giften, so ist das Fehlen einer Wirkungsverstärkung in seiner Kombination mit Pilokarpin und die starke Potenzierung der Barytwirkung am meisten auffällig.

Ein gleicher Angriffsort von Azetylcholin und Baryt am Blutegel ist nicht sehr wahrscheinlich: Baryt gilt im allgemeinen als typisches Muskelgift; Azetylcholin, Muskarin, Pilokarpin als parasympathische Nervengifte. Trotz des wohl verschiedenen Angriffsortes ist die Wirkungsverstärkung am Blutegel nächst dem Azetylcholin am stärksten beim Baryt ausgeprägt, wenn auch der Wirkungsmechanismus beim Zusammenwirken beider mit Physostigmin nach dem früher Gesagten durchaus verschieden sein kann.

Am meisten erstaunlich in den Versuchen ist aber die fehlende Wirkung des Physostigmins gegenüber dem Pilokarpin. Eigentümlich ist schon die schwache Wirkung des Pilokarpins am Blutegel allein gegenüber der starken Wirkung des Cholinmuskarins. Während beide Gifte am Froschherzen und an Darm und Gebärmutter des Warmblüters etwa gleichstark wirken, ist die Pilokarpinwirkung am Blutegel eine mindestens 100mal schwächere als die des Cholinmuskarins, ein Verhalten, das für einen anderen Angriffsort oder verschiedenen Wirkungsmechanismus beider Gifte spricht. Noch schwerer verständlich ist aber die aus zahlreichen Versuchen am Blutegel erschlossene vollkommen fehlende Wirkungsverstärkung durch das Physostigmin. Kann man verstehen, daß die an sich verhältnismäßig starke Wirkung von Cholin und Cholinmuskarin durch das Physostigmin nur wenig oder nicht mehr erhöht wird, so fehlt doch jegliche Erklärung für die mangelnde Beeinflussung des Pilokarpins, das sonst nach seinem allgemeinen pharmakologischen Wirkungscharakter dem Azetylcholin und Muskarin recht nahe steht.

Überblickt man die gesamten Beobachtungen am Blutegel- und Froschmagenpräparat, so ergibt sich, daß es, entgegen dem »Gesetz« von Bürgi, nicht möglich ist, aus den mehr oder weniger bekannten Angriffsorten zweier Gifte im voraus zu ermessen, wie sich ihre Kombination synergistisch verhalten wird. Die Beobachtungen zeigen zugleich, wie die Wirkungen derselben Gifte von einem Objekte zum anderen wechseln, ja wie sie an demselben Material weitgehenden Schwankungen unterworfen sind. Diese Ergebnisse machen es begreiflich, daß man an Darm und Gebärmutter des Warmblüters ein gesetzmäßiges Verhalten beim Zusammenwirken mehrerer Gifte ebensowenig gefunden hat. Sie sind aber auch geeignet, zum Verständnis zu bringen, daß bei den synergistischen Untersuchungen anderer

Autoren (Straub[1]), Meißner[2]) mit Morphin-Narkotin, Kochmann[3]), Bürgi[4]), Storm van Leeuwen[5]) mit Chloroform-Äther, Mansfeld[6]), v. Issekutz[7]) mit Magnesiumsulfat-Urethan) am ganzen Tier unregelmäßige und einander widersprechende Befunde erhalten wurden.

Zusammenfassung.

Zu vergleichenden Versuchen diente ein zentrenfreies Präparat vom Hautmuskelschlauch des Blutegels und ein zentrenhaltiger Froschmagenring. An ihnen wurden die erregenden Gifte Azetylcholin, Cholin, Cholinmuskarin (Nitrosocholin), Pilokarpin, Nikotin, Chinin und Baryt für sich allein und in Kombination mit dem erregbarkeitssteigernden Physostigmin und Guanidin geprüft. Dabei erwies sich das Blutegelpräparat als empfindlicher gegenüber der Mehrzahl der Substanzen allein, und auch Wirkungspotenzierungen traten an ihm viel regelmäßiger und stärker auf als am Froschmagenring, eine Erscheinung, die wohl zum Teil mit dem Fehlen und Vorhandensein nervöser Zentren und dem von ihnen abhängigen Tonus der Präparate zusammenhängt.

Auch die Wirkungsstärke der einzelnen Gifte ergab am Blutegel konstantere Werte als am Froschmagen. Interesse verdienen hier vor allem die relativen Wirkungsstärken der pharmakologisch einander nahestehenden Gifte Azetylcholin, Cholin, Cholinmuskarin und Pilokarpin. Am Blutegel wie am Froschmagen ist unter diesen das Cholinmuskarin am wirksamsten. Eine Konzentration 1 : 100000 besitzt am Blutegel die Wirkung wie das Azetylcholin 1 : 10000; bemerkenswerterweise wirken hier Azetylcholin und Cholin etwa gleich stark, Pilokarpin dagegen viel schwächer. Eine Lösung von Pilokarpin 1 : 5000 ist schwächer wirksam als eine solche von Cholinmuskarin 1 : 500000, während an anderen biologischen

1) W. Straub, Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. 41, 419 (1912). — Derselbe, Über die Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Ebenda 57, 156 (1913).

2) R. Meißner, Über die Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Ebenda 54, 395 (1913). — Derselbe, Erwiderung auf W. Straubs Bemerkungen. Ebenda 67, 502 (1914).

3) M. Kochmann, E. Damköhler, a. a. O.

4) E. Bürgi, a. a. O. S. 23.

5) W. Storm van Leeuwen, Über den Synergismus von Arzneimitteln. I. Arch. f. d. ges. Physiologie 166, 65 (1916).

6) G. Mansfeld, Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen. I. Mitteilung. Ebenda 161, 446 (1915).

7) B. v. Issekutz, Über die kombinierte Wirkung des Magnesiumsulfats mit verschiedenen Narkotika. Therapeutische Monatshefte 29, 380 (1915).

Objekten beide Substanzen etwa gleichstarke Wirkung besitzen. Auch am Froschmagen zeigten sich an der genannten Gruppe von Giften ähnliche Unterschiede, nur daß an diesem das Pilokarpin manchmal kräftige Kontraktionen auslöste. Nikotin, Chinin und Baryt erwiesen sich am Blutegel gleichfalls wirksamer als am Froschmagen.

Sehr verschieden verhielten sich beide Präparate aber namentlich gegenüber der Beeinflussung der chemischen Reizwirkung genannter Gifte durch Physostigmin und das im großen ganzen entsprechend, aber schwächer wirksame Guanidin.

Der am meisten ausgeprägte potenzierte Synergismus wurde am Blutegelpräparat durch die Kombination von Azetylcholin und Physostigmin beobachtet. Die schwach erregende Wirkung des Azetylcholins, welche hier bis zur Wirkung des Cholins herabgedrückt erscheint, kann durch lediglich erregbarkeitssteigernde Konzentrationen von Physostigmin millionenfach gesteigert werden, während das Cholin in seiner Wirkung nicht verstärkt wird. Vielleicht erklärt sich dies Verhalten dadurch, daß das namentlich in alkalischer Lösung unbeständige Azetylcholin am Orte seiner Wirkung in Cholin und Essigsäure gespalten wird, eine Zersetzung, die das Physostigmin verhindert. Dafür sprechen Versuche mit Säuren, welche zeigten, daß sich auch durch solche die Azetylcholinwirkung bedeutend verstärken läßt. Immerhin könnte dieser Synergismus Azetylcholin-Physostigmin aber auch ein durchaus spezifischer sein, unabhängig oder nur teilweise abhängig von einer Verseifung des Cholinesters, angesichts der Beobachtung, daß der unveränderliche Baryt gleichfalls weitgehend durch Physostigmin verstärkt wird, während andererseits das am Blutegel verhältnismäßig ebensowenig wirksame Pilokarpin unbeeinflußt bleibt.

Die vollkommen fehlende Wirkungsverstärkung des Pilokarpins durch Physostigmin, die geringfügige Verstärkung des Cholinmuskarins durch dasselbe neben der weitgehenden Potenzierung der Wirkungen von Azetylcholin und Baryt bilden das wichtigste Ergebnis der Untersuchungen am Blutegelpräparat. Am Froschmagenring zeigte sich dagegen durch Physostigmin eine Wirkungspotenzierung nur gegenüber dem Azetylcholin, und auch diese nicht regelmäßig, während die anderen Substanzen, wie der Baryt, nicht quantitativ beeinflußt wurden, oder sogar regelmäßig in antagonistischer Richtung, wie das Cholinmuskarin.

Die Gesamtheit der Versuche lehrt, wie wenig es möglich ist, im voraus das synergistische Verhalten der Kombination zweier Gifte zu berechnen.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. P.

Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins.

Von

Hermann Fühner.

(Mit 1 Figur und 1 Kurve.)

Es fällt erfahrungsgemäß dem Studierenden der Medizin nicht leicht, sich eine klare Vorstellung von der »erregbarkeitssteigernden« Wirkung des Physostigmins zu bilden. Selbst wenn er versteht, daß ein Muskel unter der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Giftes bei schwächerem elektrischen Reiz zuckt als normal, so verwirren sich doch leicht die Begriffe, sobald er dazu noch lernen soll, daß auch die in Erscheinung tretende »erregende« Wirkung der Ausdruck einer Erregbarkeitssteigerung sein kann, derart, daß sonst unter der Wirksamkeitsschwelle bleibende normale chemische Reize des Organismus am Organ unter Physostigminwirkung über die Schwelle gehoben werden.

Die in der vorhergehenden Abhandlung beschriebene Beobachtung des Synergismus Azetylcholin-Physostigmin dürfte in Form eines Vorlesungsversuchs geeignet sein, dem Studierenden jedenfalls die Vorstellung zu übermitteln, daß ein schwacher chemischer Reiz an einem mit Physostigmin vorbehandelten Organ außerordentlich wirksam werden kann. Die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins wird sich so in Form einer einfachen Kurve dem Gedächtnis einprägen und dauernd darin haften. Ich gebe darum den in Betracht kommenden Versuch hier nochmals genauer und auf eine Vorlesungsstunde zusammengedrängt wieder. Derselbe ist natürlich gleichzeitig zur Demonstration des potenzierten Synergismus verwendbar.

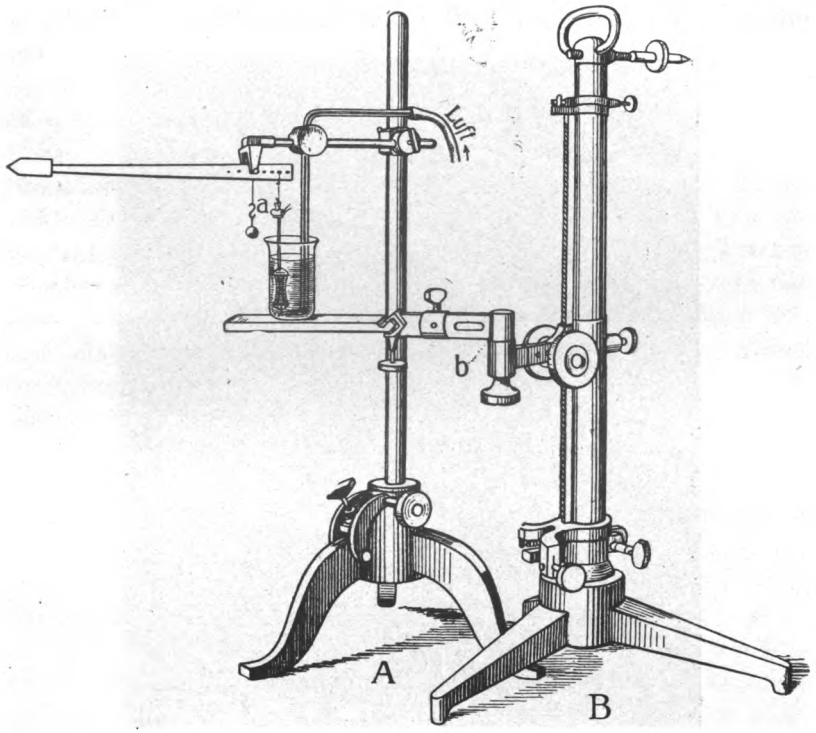
Herstellung des Präparates.

Einen kräftigen, gut beweglichen Blutegel (Hirudo medicinalis) legt man auf einen Teller und schneidet mit der Schere Mund- und Bauchsaugnapf zusammen mit den anschließenden Ringeln ab. Den Rest teilt man in vier gleichgroße Stücke. Jedes von diesen ist für die Demonstration brauchbar, wenn auch ihre Anspruchsfähigkeit gegenüber den beiden Giften selten genau die gleiche ist. Man bewahrt drei der Stücke in feuchter Kammer (Petrischale) in einigen Tropfen Ringerlösung im Eisschrank bis zu ihrer Verwendung auf, während das vierte in folgender Weise präpariert wird:

Man legt dasselbe auf ein kleines Blatt Filtrierpapier und erfaßt es mit diesem mit zwei Fingern so, daß die hellere Bauchseite nach oben sieht. Mit einer kleinen Schere geht man dann in die untere Öffnung des Stückes ein, schiebt die Schere ganz hindurch und schneidet das Präparat auf. Dieser erste Schnitt, ebenso wie ein entsprechend auf der anderen Seite zu führender zweiter verläuft innerhalb der Bauchseite oder in der gelben Seitenlinie des Tieres. Das rechts und links freigelegte Bauchstück, in dem sich das Zentralnervensystem (Bauchmark) befindet, wird mit einer Pinzette erfaßt und vom Rückenstück abgetrennt. Auf der Innenseite des sich nun leicht flach auf dem Papier ausbreitenden Präparates sieht man auf dunklem Grunde noch Teile des hellen Magen-Darmkanals, die zweckmäßig entfernt werden, da sie Reste des Bauchmarks enthalten können.

Das Präparat wird dann am oberen und unteren Ende mit je einem Faden zur Aufhängung versehen, am einfachsten unter Durchstechung mit gebogener chirurgischer Nadel. Ich bemesse im allgemeinen die Länge des Präparates so, daß sich zwischen den beiden Durchstichstellen 10 Ringel abzählen lassen. Das Präparat wird an seinem einen unteren Ende an einem rechtwinkelig gebogenen kapillaren Glasrohr (Figur) festgebunden. Die beiden Fadenenden am oberen Teil des Präparates werden mit einer Federklammer (*a*) erfaßt, welche mit einem Faden am kurzen Arm eines zweiarmigen Schreibhebels hängt. Diese Vorrichtung ermöglicht in bequemer Weise eine horizontale Einstellung des Schreibhebels zu Beginn des Versuchs. Bei optimaler Belastung schreibt das Präparat von vornherein eine kaum absinkende Horizontale auf der berußten Papierfläche des Kymographions. Spontane kleine Kontraktionen — wie sie beim zentrenfreien Regenwurmpräparat die Regel sind — kommen am vollkommen vom Bauchmark befreiten Blutegelpräparat kaum jemals vor. Bis zu Beginn des Versuches wird das Präparat in

froschisotonische Ringerlösung[1]) eingehängt. Ich verwende für die Lösungen hohe 50 ccm-Bechergläser. Durchlüftung der Lösung, welche durch die Aufhängungskapillare in der durch die Figur angedeuteten Weise geschehen kann, ist für länger dauerndes Stehen des Präparates vor dem Versuche zweckmäßig, wenn auch der Sauer-



Figur.

stoffbedarf des Blutegelpräparates — im Gegensatz zu anderen isolierten Objekten — ein minimaler ist.

Als Schreibhebelvergrößerung verwende ich eine 10fache.

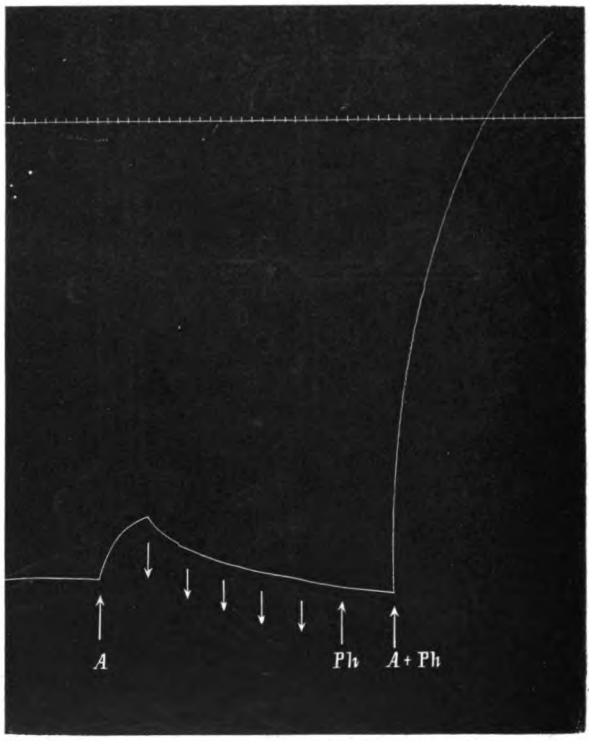
Versuch.

Der Versuch fällt bei normalem Blutegel auf jeden Fall positiv aus, wenn von salzsaurem Azetylcholin[2]) und schwefelsaurem oder

1) NaCl 6,0, $NaHCO_3$ 0,1, $CaCl_2$ (wasserfrei) 0,1, KCl 0,075, destilliertes Wasser 1 l.

2) Salzsaures Azetylcholin kann von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin-Adlershof, bezogen werden.

salizylsaurem Physostigmin Konzentrationen von je 1 : 1 Million Ringerlösung Verwendung finden. Es kommt aber, namentlich bei hungernden Tieren, d. h. solchen, in deren Darm sich kein blutiger Inhalt findet, vor, daß das Präparat sich in der genannten Azetylcholinkonzentration nicht oder nur minimal kontrahiert, was dann wenig instruktiv ist. In diesem Falle verwendet man von beiden Giften die Konzentration 1 : 100000. Es ergibt sich hiernach als



Kurve. Blutegelpräparat. Bei *A* Azetylcholin 1 : 1 Million 5 Minuten. Bei *Ph* Physostigmin 1 : 1 Million 5 Minuten. Bei *A* + *Ph* Mischung beider. Zeit = Minuten. $^3/_4$ Originalgröße.

Regel, daß man an einem ersten Präparat vor der Vorlesung die Anspruchsfähigkeit des Versuchstieres feststellt. Steigt der Schreibhebel bei 10facher Vergrößerung im Verlauf von 5 Minuten nicht etwa $^1/_2$—1 cm hoch in der schwachen Azetylcholinlösung an (vgl. die Kurve), so verwendet man für den Vorlesungsversuch von vornherein die stärkeren Lösungen. Auch für die stärkere Azetylcholinlösung genügt das im folgenden vorgesehene 5malige Auswaschen, um sie hinreichend aus dem Präparate zu entfernen.

Zu dem Versuch werden von Azetylcholin- und Physostigminlösung je 100 ccm hergestellt. Diese Lösungen befinden sich in 100 ccm-Meßzylindern. Daneben wird ein leerer Meßzylinder von 50 ccm aufgestellt, in dem erst in der Vorlesung je 20 oder 25 ccm der beiden Lösungen gemischt werden. Für die Azetylcholin- und Physostigminlösung und ihre Mischung ist je ein Becherglas erforderlich, für die Ringerlösung zwei. Meßzylinder und Bechergläser werden zweckmäßig mit Glasschreibstift bezeichnet.

Zu Beginn der Vorlesung hängt das Präparat in Ringerlösung und schreibt eine Horizontale bei langsamem Gang des Kymographions. In dem in der Kurve wiedergegebenen Versuch betrug die Geschwindigkeit der Trommeloberfläche 11 cm in 1 Stunde. Vor den Augen der Hörer wird nun die Mischung von Azetylcholin und Physostigmin hergestellt und die Füllung der drei für die Lösungen bestimmten Bechergläser vorgenommen. Die Ringerlösung wird dann gegen die Azetylcholinlösung ausgewechselt. Nachdem letztere 5 Minuten eingewirkt hat, beginnt das Auswaschen mit Ringerlösung. Dies geschieht, wie die abwärts gerichteten Pfeile der Kurve zeigen, 5mal je 4—5 Minuten lang, wobei das in der Azetylcholinlösung schwach kontrahierte Präparat sich wieder auf seine ursprüngliche Länge ausdehnt. Darauf gelangt das Präparat für 5 Minuten in die Physostigminlösung. Diese bewirkt keine oder — bei ungenügendem Erfolg des Auswaschens — eine schwache Zusammenziehung. Von der Physostigminlösung wird das Präparat direkt, ohne vorherige Auswaschung, in die Mischung Azetylcholin-Physostigmin übertragen. Bei normalem Verlauf des Versuchs erfolgt hierin die Kontraktion des Präparates sofort und rasch. In 2 Minuten ist dieselbe meist schon eine maximale und der Versuch damit beendet. Seine Gesamtdauer beträgt hiernach 32—37 Minuten.

Wie die Figur zeigt, sind Schreibhebel und Präparat an einem einfachen Stativ (*A*) befestigt, während das Becherglas auf einem Brettchen steht, das von einem Universalstativ (Zimmermann) (*B*) getragen wird. Die Auswechselung der Lösungen geschieht bei Verwendung des letzteren nicht durch Heben und Senken des Brettchens, sondern am besten durch seitliches Wegziehen desselben unter dem Becherglas, wobei die Drehung im Gelenk (*b*) des Stativs erfolgt. Eine Hand hält dabei das Becherglas fest und entfernt es nach unten, nachdem die andere Hand das Brettchen seitlich weggedreht hat. Das Blutegelpräparat hängt während des Wechsels der Lösungen einen Augenblick frei in der Luft, was aber keine Störung in der Kurve verursacht.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen.

Von

Cäsar Amsler (Baden-Schweiz) und **Ernst P. Pick.**

(Mit 1 Figur und 32 Kurven.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Lichtenstein-Spende.)

I. Einleitung.

Die biologische Wirkung der Fluoreszenzstrahlen, die von v. Tappeiner und Raab (1) 1900 entdeckt worden ist, hat eine größere Bedeutung gewonnen, seitdem durch die Untersuchungen von Jodlbauer und Busck (2), Hausmann (3), Hans Fischer (4), Meyer-Betz (5), Schumm (6) u. a. gewisse klinische und experimentelle Erscheinungen sowohl beim Menschen, als auch bei Tieren, auf diese Strahlenarten zurückgeführt wurden. Hierbei handelt es sich um trophische Störungen der Gewebe, über deren Ätiologie die bisher an sensibilisierten einzelligen Organismen und roten Blutkörperchen ausgeführten Lichtexperimente keinerlei Aufschluß geben konnten. Die vorliegenden Untersuchungen, über deren Ergebnis in Kürze bereits berichtet wurde [1]), gingen von der Frage aus, ob es möglich sei, eine Wirkung des Fluoreszenzlichtes an hochentwickelten überlebenden Organen zu erzielen und dabei der Ursache jener merkwürdigen Erscheinungen näher zu kommen. Als typische Vertreter der fluoreszierenden Stoffe wählten wir das von v. Tappeiner und Jodlbauer (7) vielfach angewandte Eosin und das durch Hausmann und Hans Fischer in seinen photodynamischen und chemischen Eigenschaften studierte salzsaure

1) Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 10, S. 300.

Hämatoporphyrin. Letzteres verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Hans Fischer in Innsbruck. Zur Bestrahlung benutzten wir elektrisches Licht. Eine Reihe von Vorversuchen, die wir an verschiedenen Organen von Warm- und Kaltblütern anstellten, ergab, daß sich für unsere Zwecke das Herz und der Magen-Darmtraktus des Frosches wegen ihrer außerordentlichen Empfindlichkeit am geeignetsten erwiesen. In dieser Mitteilung berichten wir über unsere Versuche am isolierten Froschherzen.

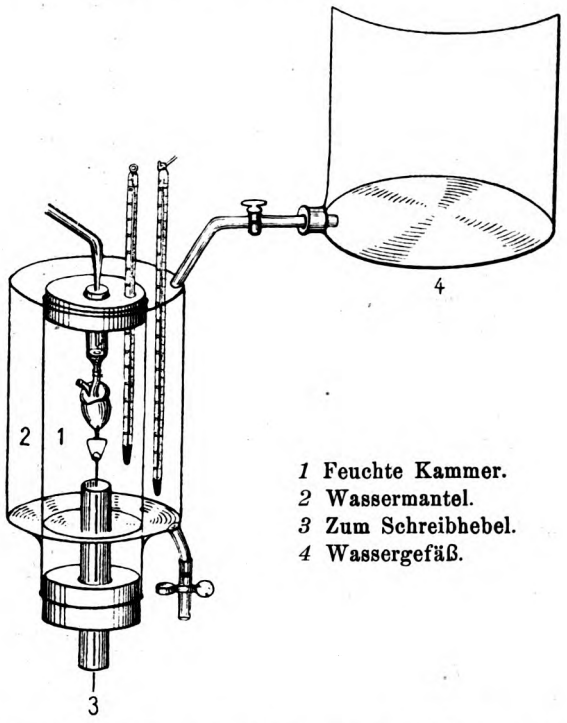
II. Methodik.

Wir verwendeten durchweg Eskulentenherzen, welche nach der Straubschen Versuchsanordnung[1]) suspendiert waren. Die Herztätigkeit wurde mittels Kymographions registriert. Die Herzen wurden mit Ringerlösung gespeist und unter ständiger Sauerstoffzufuhr[2]) gehalten. Die fluoreszierenden Stoffe lösten wir in Ringer. Zur Lösung des Hämatoporphyrins war ein geringer Sodazusatz nötig. Von den gelösten Substanzen wurden der 1 ccm betragenden Nährlösung zugesetzt: Hämatoporphyrin in Mengen von 0,0001—0,001 g, Eosin in solchen von 0,00001—0,00002 g. Zur Belichtung dienten sowohl Kohlen- als Metallfadenlampen in der Stärke von 16—200 Kerzen. Die Lichtquelle befand sich in variierten Abständen in gleicher Höhe mit den suspendierten Organen. Die Bestrahlung war teils eine diffuse, teils eine konzentrierte, indem das Licht durch einen mit Wasser gefüllten, etwa 10 cm Durchmesser haltenden Rundkolben (Schusterkugel) auf das Herz geworfen wurde. Das Einhalten einer konstanten Temperatur war natürlich eine unerläßliche Vorbedingung unserer Experimente und erfolgte durch einen das Herz umgebenden, etwa 2 cm dicken Wassermantel, welcher, wie aus der beigegebenen Figur ersichtlich ist, beliebig erneut werden konnte. Sowohl die Temperatur des Wassermantels, wie diejenige der das Herz umgebenden Luftschicht, wurden durch ständig eingeführte Thermometer gemessen. In gleicher Weise sind die Lichtkontrollversuche mit nicht sensibilisierten Herzen durchgeführt worden. Die Dunkelkontrollen machten wir in einer photographischen Dunkelkammer, da es sich

1) Biochem. Zeitschr. 1910, XXVIII, S. 394.

2) Die Gegenwart von Sauerstoff, auf deren Bedeutung für photodynamische Reaktionen Straub (Dieses Archiv Bd. 51, 1904, S. 383), v. Tappeiner und Jodlbauer (Münch. mediz. Wochenschr. Nr. 26, 1904 und Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 82, 1905, S. 520) schon hingewiesen haben, spielt auch in unseren Versuchen eine so wichtige Rolle, daß eine ausgiebige Sauerstoffzufuhr nicht allein für tadelloses Funktionieren der Froschherzen, sondern für das Einsetzen der geschilderten Phänomene überhaupt vielfach unbedingt erforderlich ist.

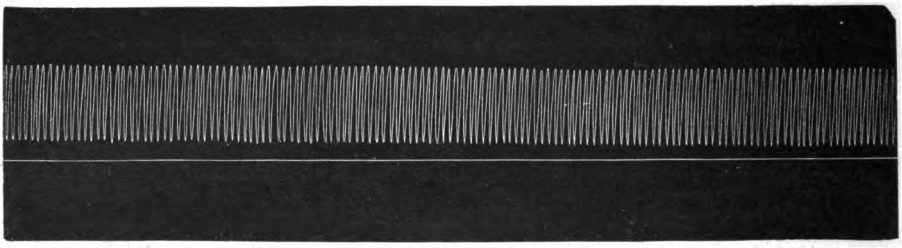
zeigte, daß das sensibilisierte Herz bereits auf die geringsten Lichtwirkungen äußerst empfindlich reagiert.



1 Feuchte Kammer.
2 Wassermantel.
3 Zum Schreibhebel.
4 Wassergefäß.

III. Lichtversuche mit nicht sensibilisierten Herzen.

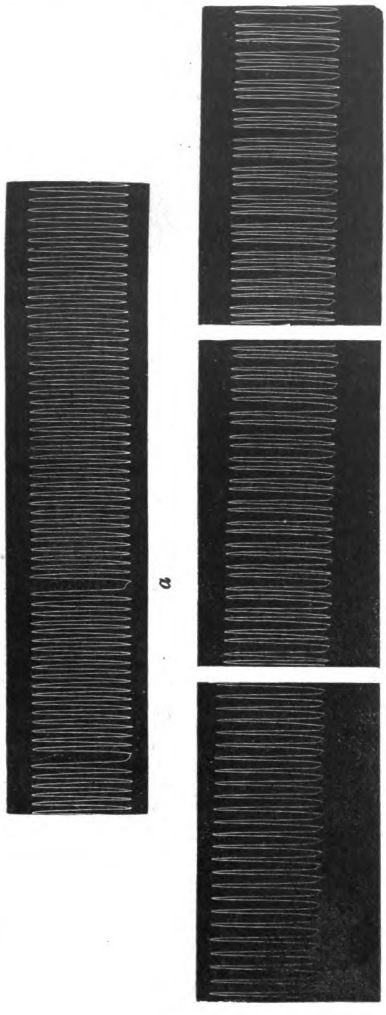
Da über reine Lichtwirkungen auf überlebende Organe keinerlei Erfahrungen vorliegen, war es zunächst nötig, zu untersuchen, ob die



Kurve 1. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Regelmäßige Funktion nach 2stündiger Bestrahlung mit konzentriertem Licht aus einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 18 cm Entfernung bei konstant 10° C.

von uns verwandten Lichtstärken an sich einen deutlichen Einfluß auf die Tätigkeit des nicht sensibilisierten Froschherzens ausüben.

Zu diesem Zweck ließen wir in zahlreichen Versuchen während mehrerer Stunden diffuses und konzentriertes Licht bei konstanten Temperaturen einwirken. Dabei zeigte es sich, daß in der Regel keine in Betracht kommende Änderung der normalen Herztätigkeit zu beobachten ist. Nur einmal trat eine deutliche Unregelmäßigkeit auf. Darüber geben Kurven 1 und 2 Aufschluß, von denen Kurve 1 die völlig unveränderte



Kurve 2. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Bestrahlt mit konzentriertem Licht aus 200kerziger Metallfadenlampe in 15 cm Abstand bei konstant 10° C. *a* Beginnende Leitungsunterbrechung nach 10 Minuten. *b* Zunahme derselben nach 30 Minuten. *c* Nach 45 Minuten. *d* 1 Stunde: nur jeder zweite Vorhofschlag überträgt sich auf den Ventrikel.

Kurve 3. Gleiches Herz wie Kurve 2. Bei *a* 1 Stunde 37 Minuten belichtet (Übertragung jedes zweiten Vorhofschlages auf den Ventrikel); jetzt Zusatz von 0,0005 g Hämatoporphyrin bei fortdauernder Belichtung. *b* 9 Minuten später.

Herzfunktion nach zweistündiger konzentrierter Bestrahlung zeigt, während Kurve 2 unter sehr zahlreichen Kontrollen den einzigen Lichtversuch am nicht sensibilisierten Herzen darstellt, in welchem eine deutliche Störung der Herzarbeit zu beobachten war. Der gewaltige Unterschied aber zwischen dieser vereinzelten Lichtwirkung auf das ungefärbte Herz und derjenigen auf das sensibilisierte Organ wird durch die vom gleichen Versuche stammende Kurve 3 aufs deutlichste gekennzeichnet.

Kurve 4. Mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiertes Froschherz während 1 Stunde 50 Minuten im Dunkeln gehalten. Völlig reguläre Tätigkeit *a* nach 12 Minuten, *b* nach 1 Stunde 50 Minuten. *c* 12 Minuten nach Bestrahlung mit diffusem Licht einer 100 kerzigen Metallfadenlampe in 15 cm Abstand bei konstant 12° C.

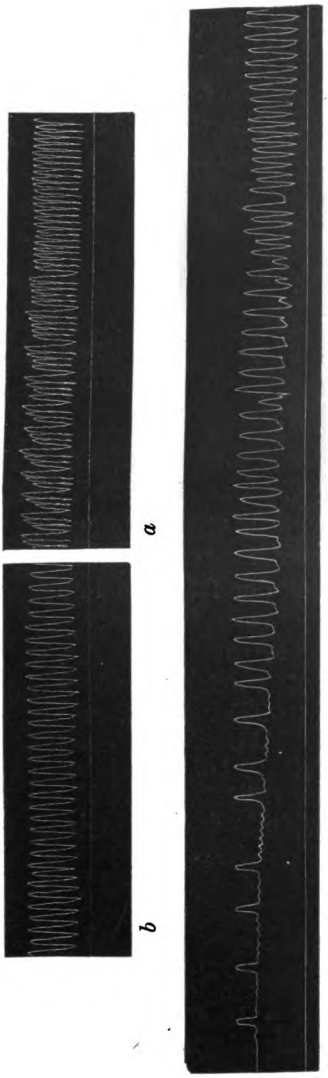
IV. Dunkelversuche mit sensibilisierten Herzen.

Wie bereits erwähnt, wurden diese Versuche in einer Dunkelkammer ausgeführt. Meistens verwandten wir dabei von Hämatoporphyrin 0,0005 g, von Eosin 0,00002 g. Als Regel können wir angeben, daß bei diesen Dosen **keine** Schädigung der Herzen eintritt. Vgl. hierzu Kurve 4: man sieht, daß nach nahezu zweistündiger Einwirkung von 0,0005 g Hämatoporphyrin im Dunkeln die Herzfunktion völlig unverändert ist. Verwendet man größere Mengen, so kann man unter Umständen eine leichte Veränderung der Herztätigkeit beobachten (s. Kurve 5).

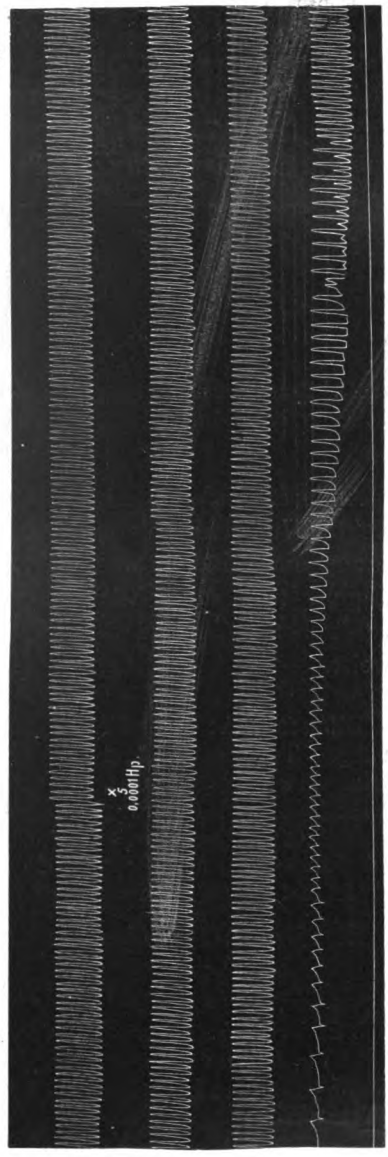
Die Eosin-Dunkelkurven verhalten sich gleich.

Einer besonderen Bemerkung bedarf ein Versuch (Kurve 6), in welchem ein nicht sensibilisiertes Herz mit einer Glühbirne von 200 Kerzen in 12 cm Abstand bei konstant 12° C durch 1 Stunde 8 Minuten ohne Beeinflussung seiner Tätigkeit diffus belichtet wurde. Zusatz von 0,0001 g Hämatoporphyrin 5 Minuten nach Auslöschen des Lichtes blieb durch

$^1/_2$ Stunde ohne Erfolg, während jetzt erneute Bestrahlung sofortige Schädigung zur Folge hatte.



Kurve 5. Mit 0,001 g Hämatoporphyrin sensibilisiertes Froschherz. Schädigung im Dunkeln. *a* Nach 12 Minuten. *b* Nach 1 Stunde 30 Minuten. Bei *c* 1 Stunde 50 Minuten. Hier Einsetzen der Bestrahlung: konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 18 cm Entfernung. Temperatur konstant 13° C.



Kurve 6. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Bei *a* 1 Stunde 8 Minuten bestrahlt mit diffusem Licht einer Metallfadenlampe von 200 Kerzen in 12 cm Abstand bei konstanter Temperatur von 12° C. Hier wird das Licht gelöscht und 5 Minuten später bei × 0,0001 g Hämatoporphyrin zugesetzt. *b* Wiedereinsetzen der Belichtung. *c* 9 Minuten später.

V. Lichtversuche mit sensibilisierten Herzen.

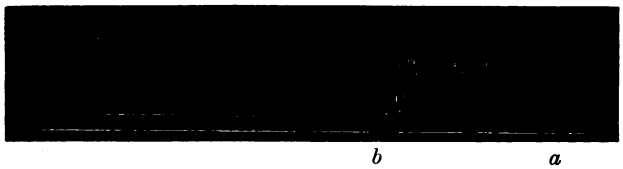
Über die beobachteten Lichtwirkungen dürfte die Anführung einiger Protokolle am besten orientieren.

a) Mit Hämatoporphyrin vorbehandelte Herzen.

Versuch 1 (Kurve 7).

Eskulentenherz nach Straub. Zusatz von 0,0005 g Hämatoporphyrin zu der 1 ccm betragenden Nährlösung. Zugleich diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C.

Wie Kurve 7 zeigt, tritt unmittelbar nach Zusatz von Hämatoporphyrin und Einsetzen der Belichtung diastolischer Herzstillstand ein.



Kurve 7. Froschherz. Bei *a* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C. *b* Nach $1^1/_2$ Minuten.

Andere, mit denselben Hämatoporphyrin- und Lichtdosen angestellten Versuche zeigten statt der plötzlichen diastolischen Shockwirkung einen länger oder kürzer sich hinziehenden, völlig unregelmäßigen, zum schließlichen, mehr oder minder ausgesprochenen diastolischen Stillstand führenden Verlauf, wie es der folgende Fall beweist.

Versuch 2 (Kurve 8).

Diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Entfernung. Temperatur konstant 12° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach $1^1/_2$ Minuten Einsetzen der unregelmäßigen Herzaktion. Es entwickelt sich Halbierung und Gruppenbildung. Bald fallen mehrere Ventrikelkontraktionen aus. Zugleich besteht starke Peristaltik. In 25 Minuten kommt es unter systolischem Anstieg zum Stillstand in Diastole. Vorhöfe und Sinus pulsieren unregelmäßig weiter.

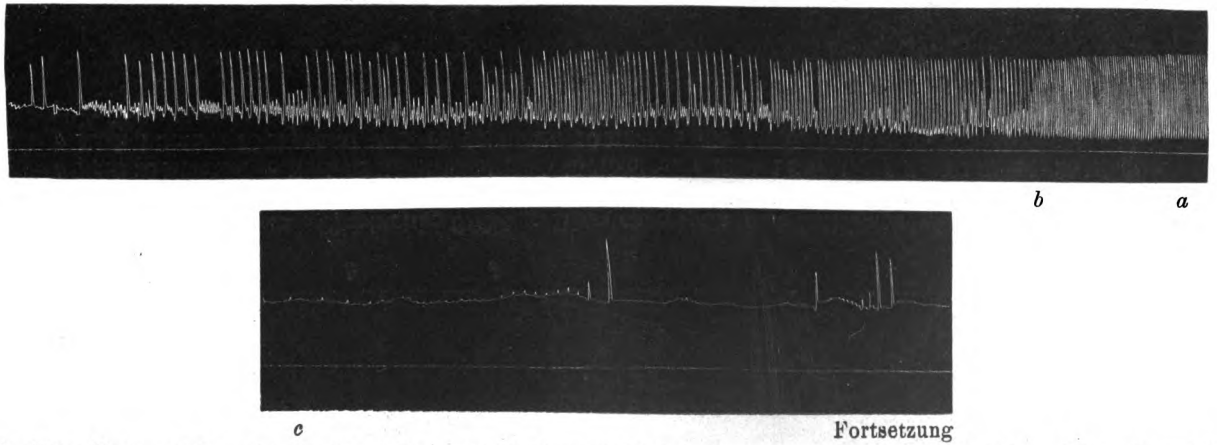
Einen ganz ähnlichen Verlauf nahm

Versuch 3 (Kurve 9).

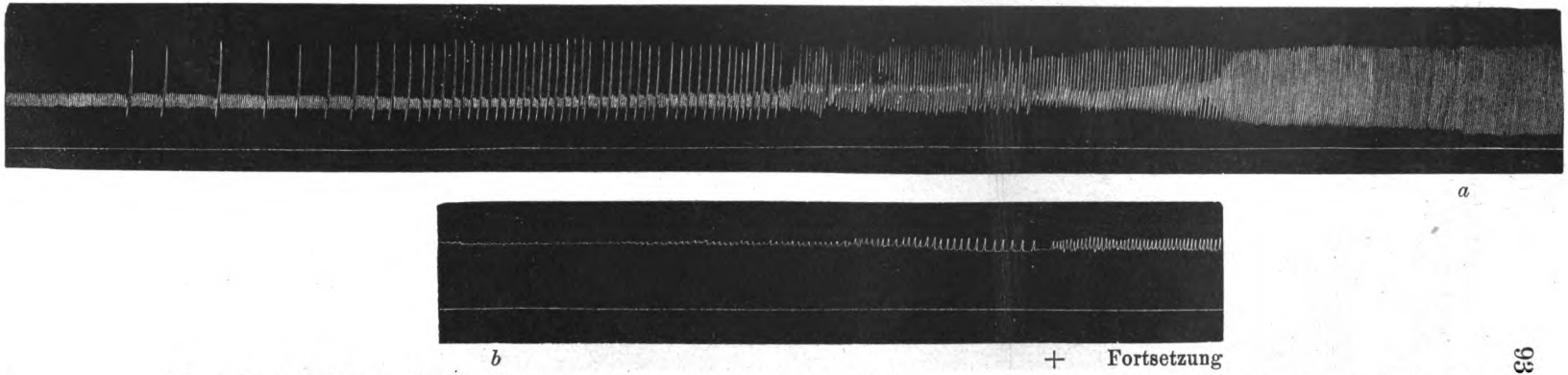
Diffuses Licht einer Kohlenfadenlampe von 16 Kerzen in 6 cm Abstand. Temperatur konstant 15° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach $2^1/_2$ Minuten Einsetzen der Herzarhythmie. In 30 Minuten Stillstand des Ventrikels.

Versuch 4 (Kurve 10).

Kohlenfadenlampe von 32 Kerzen mit mattem Glas in 30 cm Entfernung. Licht diffus. Temperatur konstant 14° C. Zugleich 0,0001 g Hämatoporphyrin. Nach 20 Minuten setzt die Schädigung ein. Unter zunehmender Peristaltik fallen immer mehr Ventrikelschläge aus, während

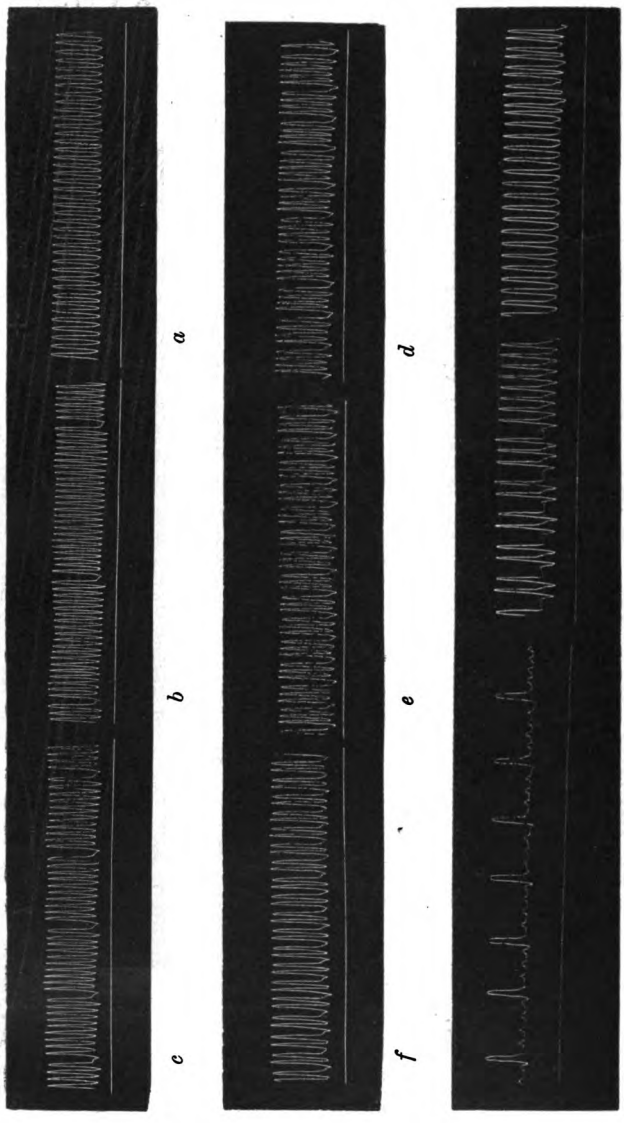


Kurve 8. Froschherz. Bei *a* gleichzeitig diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand und 0,0005 g Hämatoporphyrin. Temperatur konstant 12° C. *b* Nach 1½ Minuten. *c* Nach 25 Minuten.



Kurve 9. Froschherz. Diffuses Licht einer Kohlenfadenlampe von 16 Kerzen in 6 cm Abstand. Temperatur konstant 15° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. *a* 2½ Minuten nach Zugabe des Sensibilisators und Einsetzens der Belichtung. *b* Nach 30 Minuten. (Bis + war die »Sinusseite« des Herzens vom Licht abgewendet, hier wird sie diesem zugekehrt. Vgl. hierzu die Fußnote auf S. 105.)

Vorhöfe und Sinus unverändert fortpulsieren. So entstehen kürzer und kürzerwerdende Gruppen, deren Bildung beinahe mathematisch genau erscheint. Es folgen sich Gruppen von 23, 19, 15, 13, 11, 10, 9, 8, 7,



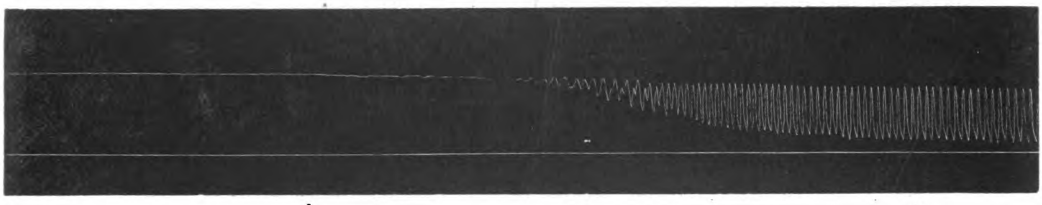
Kurve 10. Froschherz. Gleichzeitig 0,0001 g Hämatoporphyrin und Belichtung mit 32kerziger Kohlenfadenlampe mit mattem Glas in 30 cm Abstand. Licht diffus. Temperatur konstant 14° C. *a* Nach 10 Minuten. *b* Nach 20 Minuten. *c* Nach 32 Minuten. *d* Nach 45 Minuten. *e* Nach 1 Stunde. *f* Nach 1 Stunde 25 Minuten. *g* Nach 1 Stunde 55 Minuten. *h* Nach 4 Stunden 20 Minuten die bisher beschattete »Sinusseite« ins Licht gedreht (s. hierzu Fußnote auf S. 105). *i* Nach 4 Stunden 35 Minuten. Bei *k* Verlängerung des A.V.-Intervalls (vgl. dazu S. 106).

6, 5, 4, 3, 2 Ventrikelkontraktionen, bis es nach 1 Stunde 50 Minuten zur Halbierung kommt, die, einmal unterbrochen, $1^1/_2$ Stunden regelmäßig andauert. Danach fallen ab und zu weitere Schläge des Ventrikels aus,

doch erholt sich das Herz zum Teil nochmals, indem wieder durch einige Zeit regelmäßige Halbierung auftritt, obwohl inzwischen noch 0,0004 g Hämatoporphyrin gegeben worden waren. Nach 4 Stunden 20 Minuten wird die bisher vom Licht abgekehrte »Sinusseite« des Herzens dem Licht zugedreht, und nun nimmt die Schädigung rasch zu. Der Ventrikel kontrahiert sich immer seltener, strebt allmählich einer Systole zu und bleibt schließlich relativ diastolisch stehen. Vorhöfe und Sinus schlagen noch.

Versuch 5 (Kurve 11).

Metallfadenlampe von 200 Kerzen in 20 cm Entfernung. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Gleichzeitig mit der Belichtung 0,0005 g Hämatoporphyrin. Fast sofort Einsetzen der unregelmäßigen Herztätigkeit. Nach Ablauf von 4—5 Minuten völliger systolischer Stillstand des Ventrikels.



b *a*

Kurve 11. Froschherz. Bei *a* konzentriertes Licht einer 200kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin. Temperatur konstant 12° C. *b* Nach 5 Minuten.

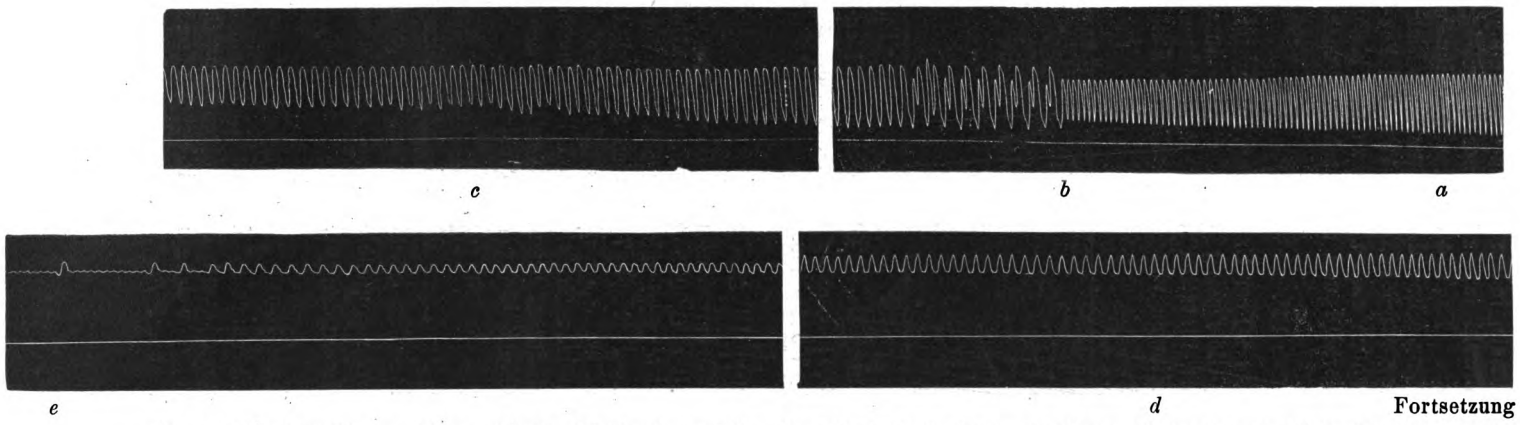
Versuch 6 (Kurve 12).

100kerzige Metallfadenlampe in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach etwa 5 Minuten Einsetzen der Schädigung mit protrahiertem Verlauf. Verkürzung der Ventrikelexkursionen. Nach 7 Minuten Peristaltik, auf welche bald ein langanhaltendes Stadium von Halbierung folgt, wobei der Ventrikel mehr und mehr der Systole zustrebt. Nach 30 Minuten mehren sich die Ventrikelausfälle. Bald darauf setzt der Ventrikel ganz aus, während Vorhöfe und Sinus noch eine Zeitlang weiterschlagen.

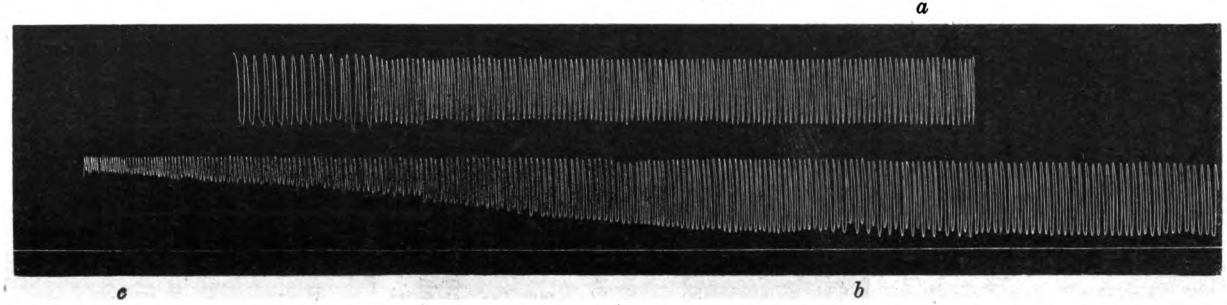
Zeigen bereits die angeführten Versuche, daß die Intensität der Herzschädigung in erster Linie eine Funktion der Lichtstärke, weniger eine solche der Konzentration des Sensibilisators ist (von individuellen Schwankungen der Herzen abgesehen), so geht dies noch deutlicher aus folgendem Experiment hervor.

Versuch 7 (Kurve 13).

0,0001 g Hämatoporphyrin; zugleich zunächst diffuses Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand bei konstant 15° C. Nach 4 Minuten Einsetzen von Halbierung, welche mit Peristaltik und Bildung von Gruppen abwechselt. Nach Ablauf von 15 Minuten wird das



Kurve 12. Froschherz. Konzentriertes Licht einer 100 kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig Zusatz von 0,0005 g Hämatoporphyrin. Temperatur konstant 12° C. *a* Nach 5 Minuten. *b* Nach 7 Minuten. *c* Nach 15 Minuten. *d* Nach 25 Minuten. *e* Nach 35 Minuten.



Kurve 13. Froschherz. Bei *a* diffuses Licht aus 100 kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig 0,0001 g Hämatoporphyrin bei konstant 15° C. Bei *b* Einschalten der Schusterkugel nach 15 Minuten. *c* Einige Minuten später.

Licht durch Einschalten der Schusterkugel konzentriert, wobei trotz Sinkens der Temperatur auf 12,5° C sofort ein systolischer Shock eintritt.

b) Mit Eosin sensibilisierte Herzen.

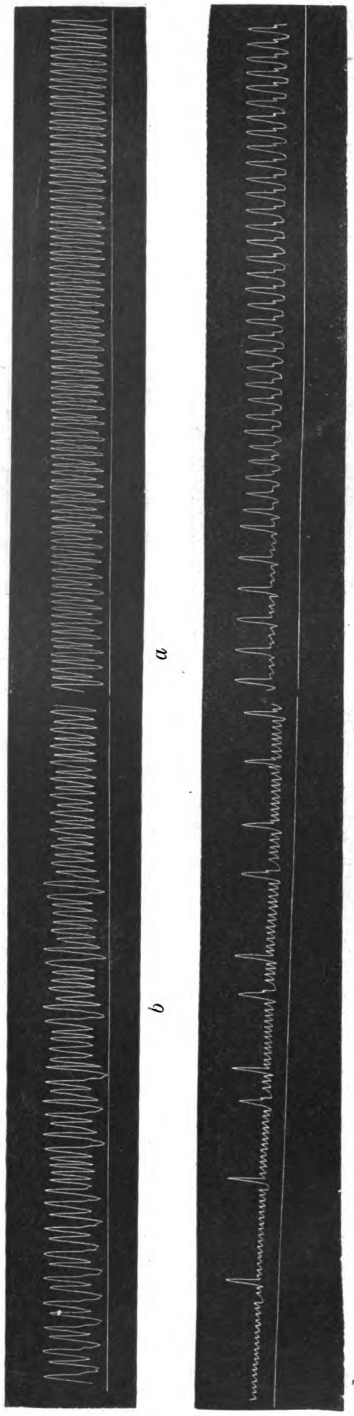
Die mit Eosinlicht erzielten Ergebnisse schließen sich im wesentlichen den eben besprochenen Resultaten an. Wir begnügen uns daher mit der Angabe folgender, einer langen Versuchsreihe entnommenen Protokolle:

Versuch vom 22. I. 1917 (Kurve 14).

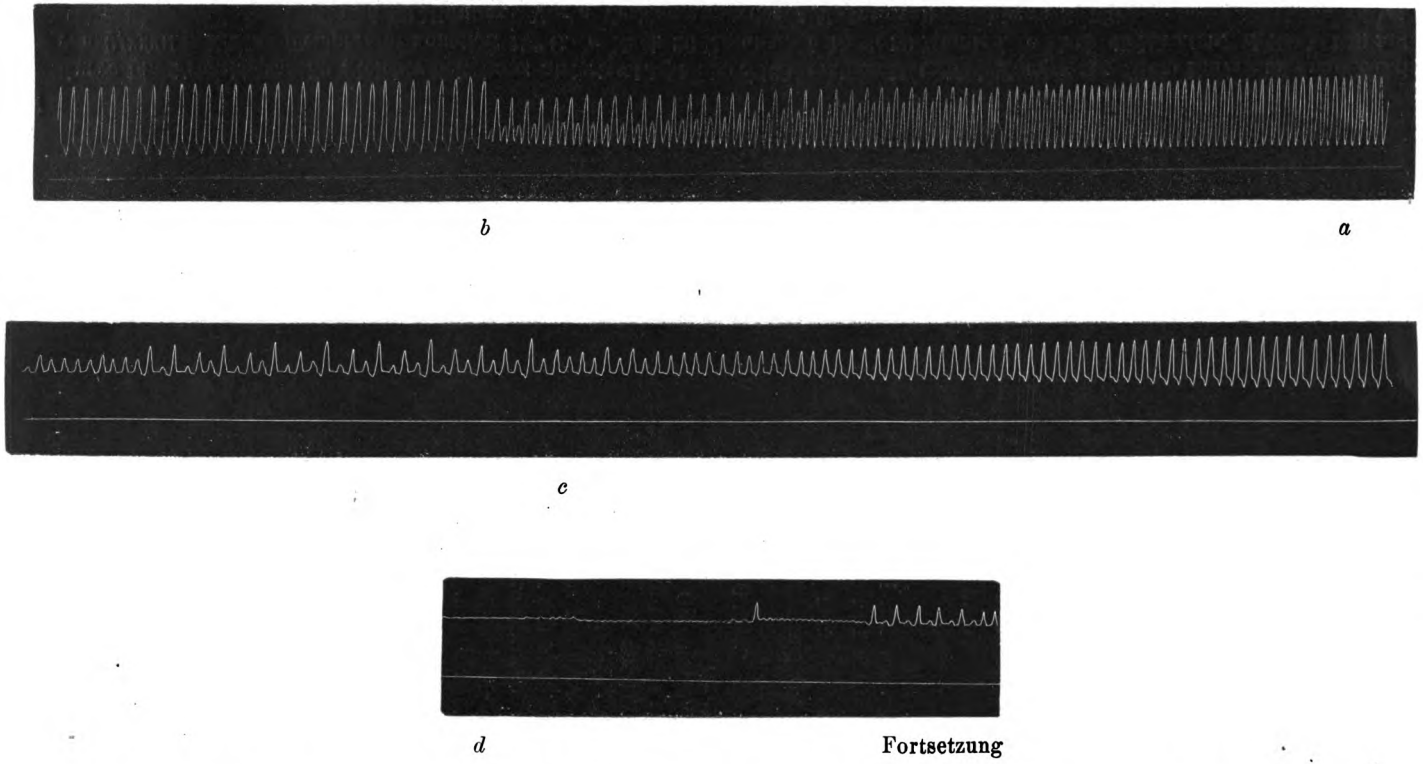
Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Entfernung. Schusterkugel. Temperatur konstant 10° C. Zugleich 0,00001 g Eosin. Nach 20 Minuten beginnt Peristaltik; nach 30 Minuten nimmt diese stark zu und wechselt mit halbierten Herzaktionen ab, die sich rascher und rascher folgen. Nach Ablauf von 45 Minuten mehrt sich das Ausfallen der Ventrikelkontraktionen, während Vorhöfe und Sinus noch unverändert fortschlagen. Bei Abbruch des Versuches nach 1 Stunde 20 Minuten kommt nur noch eine Ventrikelkontraktion auf ungefähr 15 Sinus- und Vorhofschläge. Sinus und Vorhöfe arbeiten jetzt auch unregelmäßig. Die Kurve hat sich nur wenig über die Abszisse erhoben.

Versuch vom 27. I. 1917 (Kurve 15).

200 kerzige Metallfadenlampe in 15 cm Abstand. Schusterkugel. Konstante Temperatur



Kurve 14. Froschherz. Zu gleicher Zeit konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe aus 20 cm Entfernung und Zusatz von 0,00001 g Eosin. Temperatur konstant 10° C. *a* Nach 20 Minuten. *b* Nach 30 Minuten. *c* Nach 45 Minuten. *d* Nach 1 Stunde und 20 Minuten. Vor *c* Verlängerung des A,V.-Intervalls (s. hierzu S. 106).



Kurve 15. Froschherz. Konzentriertes Licht einer 200kerzigen Metallfadenlampe in 15 cm Entfernung und gleichzeitig 0,00001 g Eosin. Temperatur konstant 10° C. *a* Nach 25 Minuten. *b* Nach 30 Minuten. *c* Fortsetzung von *b*. *d* Nach 1 Stunde.

von 10° C. Zu gleicher Zeit 0,00001 g Eosin. Nach etwa 25 Minuten entwickeln sich gleichzeitig und ziemlich rasch ein peristaltisches und Halbierungsstadium. Letzteres nimmt bald überhand. Im weiteren Verlauf nehmen die Ventrikelexkursionen mehr und mehr ab, der Ventrikel strebt der Systole zu und bleibt, nachdem auf die Halbierung ein Zustand gefolgt war, in welchem die Ventrikeltätigkeit noch öfters aussetzte, schließlich halb systolisch, halb diastolisch stehen, während Sinus und Vorhöfe, allerdings stark geschädigt, noch weiterschlagen.

VI. Nachwirkung der Fluoreszenzlichtschädigung im Dunkeln.

Es lag nahe, zu prüfen, ob der Einfluß des Fluoreszenzlichtes auf die Funktion des Herzens Prozesse auszulösen imstande sei, welche auch nach Verlöschen der Lichtquelle im Dunkeln noch weiterwirken, in gewissem Sinne analog dem Luminiszenzphänomen, welches man nach Röntgen- und Radiumbestrahlung bestimmter Körper beobachtet und als Folge gespeicherter Strahlungsenergie auffaßt. Es ergab sich, daß in Fällen, in denen die Funktionsschädigung bereits eine mehr oder minder intensive war, diese nach Löschen des Lichtes nicht nur fortwirkte, sondern sich noch bis zum völligen Stillstand des Herzens steigerte. Kurven 16 und 17 illustrieren diese Tatsache. Wie stark unter Umständen die Nachwirkung der Bestrahlung allein sein kann, zeigt ein Versuch, in welchem das unmittelbar nach Verlöschen des Lichtes zugesetzte Hämatoporphyrin (0,001 g) eine schwere, innerhalb von 30 Minuten zum diastolischen Stillstand des Ventrikels führende Schädigung erzeugte (s. Kurve 18). Wenn wir auch vorläufig nur über diese Einzelbeobachtung verfügen, so macht sie es doch wahrscheinlich, daß es die durch die Lichtstrahlen im Gewebe gesetzten chemischen Prozesse sind, welche in Verbindung mit dem Sensibilisator gleiche Veränderungen auslösen, wie das toxische Fluoreszenzphänomen. Wie rasch jedoch diese chemischen Veränderungen rückgebildet werden, geht aus dem bereits erwähnten Versuch 6 hervor, in welchem schon 5 Minuten nach Verlöschen des Lichtes Zusatz von Hämatoporphyrin keine Wirkung mehr auslöste. Diese merkwürdigen Erscheinungen werfen vielleicht Licht auf die rätselhaften, oft schweren trophischen Störungen, die sich nach Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen manchmal entwickeln und in Fällen von Hämatoporphyrinurie einstellen können.

Diesbezügliche Versuche wurden nur mit Hämatoporphyrinherzen ausgeführt.

VII. Über Reversibilität der Fluoreszenzwirkung.

Haben uns die eben angeführten Versuche gelehrt, daß in gewissen Fällen die einmal in Erscheinung getretene Störung der Herz-

keln nachzuwirken
zu führen vermag.

Fortsetzung

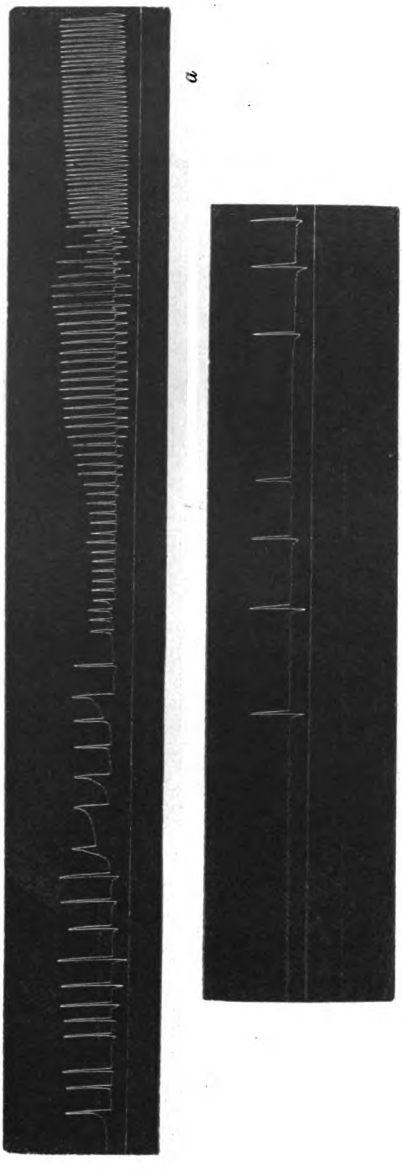
Zugleich diffus bestrahlt mit 16kerziger
Kohlenfadenlampe aus 10 cm Entfernung
von 20 Minuten Dauer.

Kurve 16. Mit 0,0005 g Hämoglobin sensibilisiertes Froschherz. Temperatur konstant 14° C.
a Kontrolle. b Fortsetzung von a. c 25 Minuten später.

daß in manchen Fällen im Dunkeln
noreszenzlichtschädigung eintreten

kann, wenn die Lichteinwirkung auf das sensibilisierte Herz nicht zu lange dauerte. Der folgende Versuch soll dies dartun.

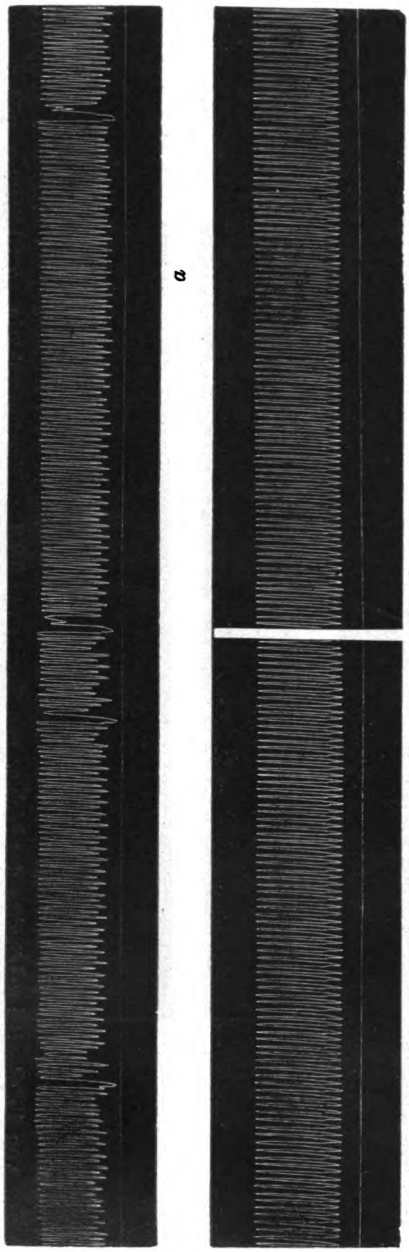
Kurve 17. Froschherz sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoporphyrin und gleichzeitig bestrahlt mit konzentriertem Licht aus 100kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung. Temperatur konstant 13° C. Bei * Verlöschen des Lichtes.



Kurve 18. Froschherz diffus bestrahlt mit 16kerziger Kohlenfadenlampe in 8 cm Entfernung bei konstanter Temperatur von 13° C. Bei *a* Löschen des Lichtes und Zusatz von 0,001 g Hämatoporphyrin. *b* 20 Minuten später.

Versuch vom 30. III. 1917 (Kurve 19).

Eskulentenherz, sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoporphyrin. Während 1 Stunde 30 Minuten schlägt das Herz im Dunkeln völlig regulär und wird dann während 20 Minuten belichtet. Gegen Ende der Belichtung kommt es zur Irregularität. Bei Auslöschen des Lichtes zeigt das Herz deutliche Peristaltik und beginnende Halbierung. Trotz Verlöschens der Lichtquelle nimmt die Schädigung zunächst durch etwa 25 Minuten noch zu und verschwindet dann ziemlich schnell. Das Herz wird während mehrerer Stunden im Dunkeln weiterbeobachtet und schlägt, ohne daß das Hämatoporphyrin ausgewaschen worden wäre, gänzlich erholt.



Kurve 19. Froschherz mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert. Nach 1 Stunde 30 Minuten währender, völlig regulärer Tätigkeit im Dunkeln wird das Herz durch 20 Minuten belichtet. Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 14° C. Bei *a* Aussetzen der Bestrahlung. *b* Nach 50 Minuten. *c* Nach 3 Stunden.

Unter Umständen gelingt es, mehrmals nacheinander ein sensibilisiertes Herz durch Anzünden und Auslöschen des Lichtes zu schädigen und sich wieder erholen zu lassen, wie es Kurve 20 zeigt.

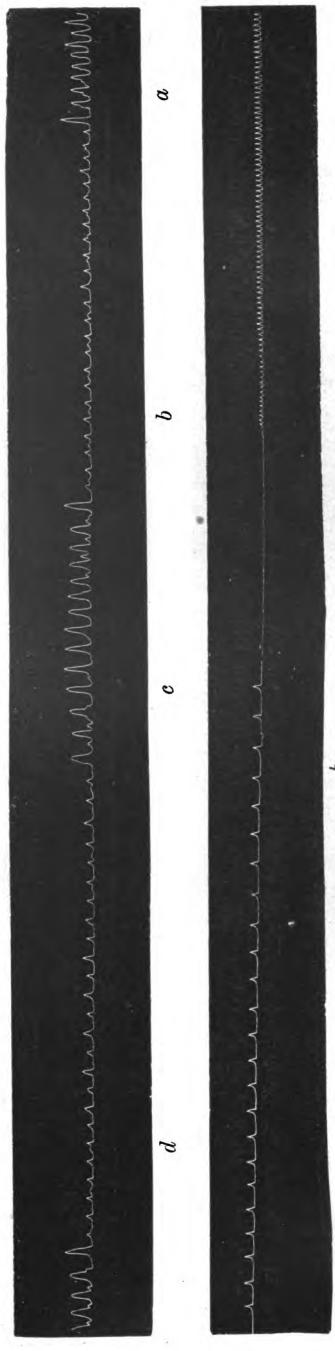
Auch diese Versuche sind nur am mit Hämatoporphyrin vorbehandelten Herzen ausgeführt worden.

Es sei hier noch bemerkt, daß es bei der individuellen Verschiedenheit der Herzen nicht leicht ist, sowohl für die »Nachwirkungs-«, wie die »Reversibilitätsver-

suche« den richtigen Zeitpunkt zur Unterbrechung der Belichtung zu treffen. Endlich sei erwähnt, daß das einmal schwer geschädigte Herz weder durch Auswaschen der fluoreszierenden Substanzen, noch durch Beseitigung der Lichtquelle, noch durch beides wieder zu beleben ist. Auch mit »Herzmitteln« vermag man in diesem Stadium nichts mehr zu erreichen.

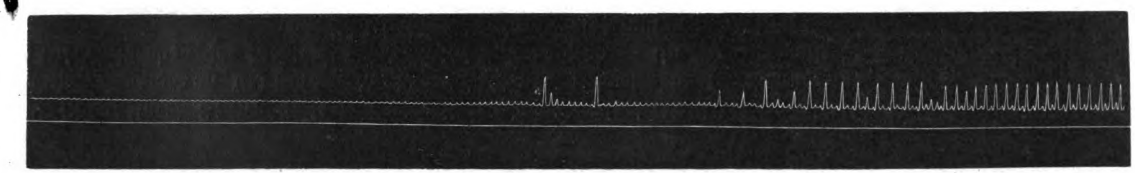
VIII. Über den Angriffspunkt der Fluoreszenzlichtschädigung.

Die geschilderten Tatsachen lehren, daß Lichtstrahlen (elektrisches Licht) das mit Hämatoporphyrin bzw. Eosin sensibilisierte isolierte Froschherz schwer zu schädigen imstande sind. Diese Fluoreszenzlichtschädigung ist eine verschiedenartige und hauptsächlich von der Intensität der Bestrahlung abhängig. Wir sehen einerseits plötzliches Einsetzen eines zum diastolischen Stillstand des Ventrikels führenden Shocks, andererseits einen je nach der Stärke der Belichtung sich früher oder später entwickelnden systolischen Anstieg- und Stillstand der Herzkammer und zwischen diesen beiden Extremen, einer schwächeren Lichtquelle entsprechend, eine oft durch Stunden anhaltende



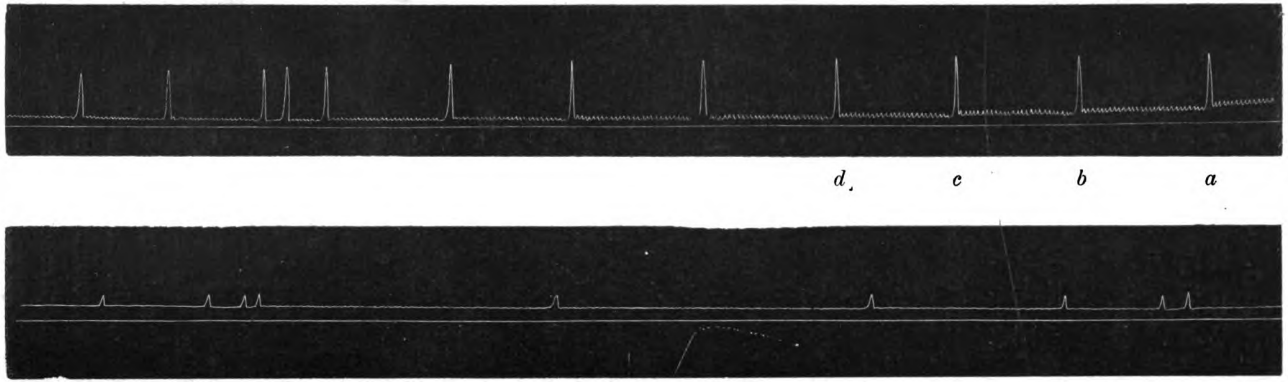
Kurve 20. Oben: durch Stannius II isolierter Froschherzventrikel mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert; zugleich bestrahlt mit Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 11° C. Bei *a* und *c* Einsetzen, bei *b* und *d* Verlöschen des Lichtes. Bei *b* und *d* Spitzenpulse. — Unten: der isolierte Vorhof desselben Herzens. *a* Durch Licht zum Stillstand gebracht. *b* 30 Minuten nach Löschen des Lichtes.

Irregularität der Herztätigkeit, welche, schematisch ausgedrückt, Phasen von Halbierung und Gruppenbildung, Perioden mit Alternans



*

Kurve 21. Froschherz. Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Bei * steht der Ventrikel in Diastole still, während Sinus und Vorhöfe noch weiterpulsieren.



Kurve 22. Mit 0,00001 g Eosin sensibilisiertes, lichtgeschädigtes Froschherz im Zustand des diastolischen Ventrikelstillstandes. *a*, *b*, *c*, *d* usw. bis *s*, *t*, *u*, *v* galvanische Reize. Die untere Kurve ist 40 Minuten nach der oberen geschrieben.

und Peristaltik aufweist und zu mehr oder minder ausgebildeter Diastole oder Systole führt.

Die pharmakologische Analyse dieser höchst komplizierten Phänomene wurde in der Weise ausgeführt, daß wir zunächst Experimente am intakten Herzen nach der Straubschen Versuchsanordnung machten. Dabei zeigte es sich, daß während des Einsetzens der Ventrikelschädigung und selbst zu einer Zeit, in welcher der Ventrikel diastolisch stillsteht, Vorhöfe und Sinus ihre regelmäßige Tätigkeit fortsetzen (s. Kurve 21). Diese Tatsache lehrt, daß die Reizerzeugung im Moment des frühzeitigen diastolischen Ventrikelstillstandes nicht gelitten hat. Die Ursache des diastolischen Shocks kann somit nur liegen entweder in der Unterbrechung der Reizleitung oder in der Herabsetzung der Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur. Versuche, die Erregbarkeit und Kontraktilität des Muskels mit schwächstem elektrischen Strom zu prüfen, ergaben, daß sich der in Diastole stillstehende Ventrikel in dieser Periode daraufhin noch kräftig kontrahiert (vgl. Kurve 22), so daß es keinem Zweifel unterliegt, daß der frühzeitige diastolische Stillstand des Ventrikels nicht auf eine Schädigung der Kontraktilität der Muskulatur zurückgeführt werden kann, was auch schon daraus hervorgeht, daß Zusatz geringer Mengen von Chlorbarium zu einem systolischen Krampf führt. Die unveränderte Anspruchsfähigkeit auf schwache elektrische Reize weist aber mit Wahrscheinlichkeit auch darauf hin, daß in diesem Stadium der Herzschädigung die Erregbarkeit der Muskulatur keinen wesentlichen Schaden erlitten haben kann. Daraus läßt sich wohl folgerichtig schließen, daß an dem diastolischen Ventrikelstillstand, wie er innerhalb der ersten Minuten nach Beginn der Bestrahlung eines sensibilisierten Herzens eintreten kann, nicht jene Elemente beteiligt sind, welche die Bathmotropie und die Inotropie bedingen, sondern daß die wesentlichste Ursache eine Schädigung der Reizleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikel ist[1]). Wir wissen aus Engelmanns (8) Untersuchungen und der menschlichen Pathologie, daß gerade die Reizleitung für die verschiedensten Schädigungen äußerst empfindlich ist, so daß a priori mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten war, daß die im Verlaufe unserer Experimente beobachteten

1) Wir möchten nicht unterlassen, an dieser Stelle hinzuzufügen, daß wir in mehreren Fällen, in welchen die Belichtung eine schwächere war, die Beobachtung gemacht zu haben glauben, daß die schädigende Einwirkung des Fluoreszenzlichtes rascher in Erscheinung trete, wenn die »Sinusseite« des Herzens, d. h. also die Seite der Einmündung der Hohlvenen, dem Lichte zugekehrt sei, was vielleicht dafür sprechen könnte, daß sich lichtempfindliche

Erscheinungen der Halbierung, Gruppenbildung, des Pulsus alternans usw. auf eine Schädigung des Leitungsvermögens zurückzuführen seien. Den Beweis jedoch für das Vorhandensein einer Reizleitungsstörung als primäre Ursache des Stillstandes liefern uns unter anderem Kurven 10 und 14, in denen dem Stillstand ein protrahierter und daher der Analyse zugänglicher Verlauf vorausging. Wir sehen hier

Elemente der Reizleitung auf dieser Seite des Herzens befinden. Wir verweisen diesbezüglich auf die Kurven 9, 10, 23 und 24.

a

b

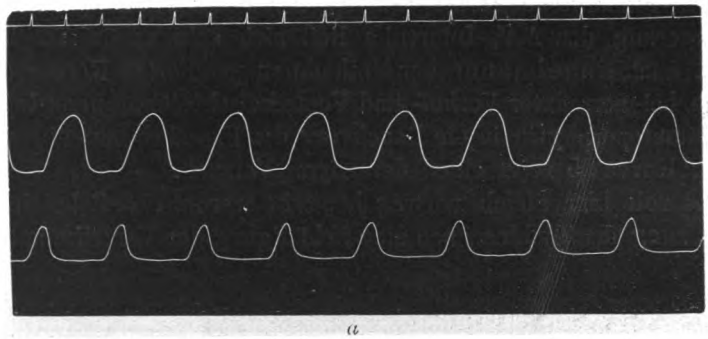
Kurve 23. Froschherz. Gleichzeitig mit 0,0001 g Hämatoporphyrin sensibilisiert und belichtet. (Diffuses Licht einer 32kerzigen Kohlenfadenlampe in 25 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C.) Zwischen *a* und *b* ($2^1/_2$ Stunden) wird die bisher vom Licht abgewendete »Sinusseite« des Herzens bestrahlt.

a

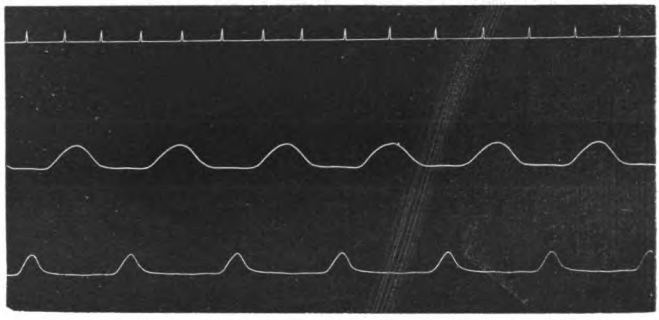
b

Kurve 24. Froschherz. Metallfadenlampe von 50 Kerzen in 30 cm Entfernung ohne Schusterkugel. Temperatur konstant 13° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Bei *a* 1 Stunde 25 Minuten. Zwischen *a* und *b* wird die bis jetzt beschattete »Sinusseite« ins Licht gerückt.

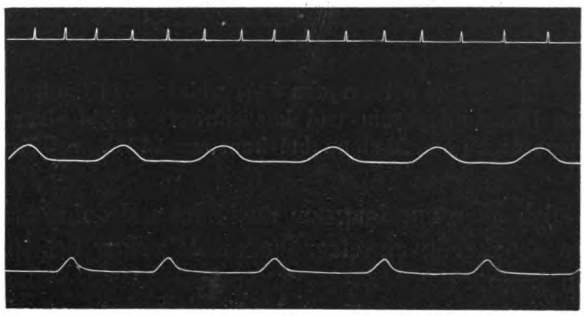
die für eine Reizleitungsstörung typische Verlängerung des A_sV_s-Intervalls, in dem der Anschluß der Ventrikelsystole an die Vorhofsystole



a



b



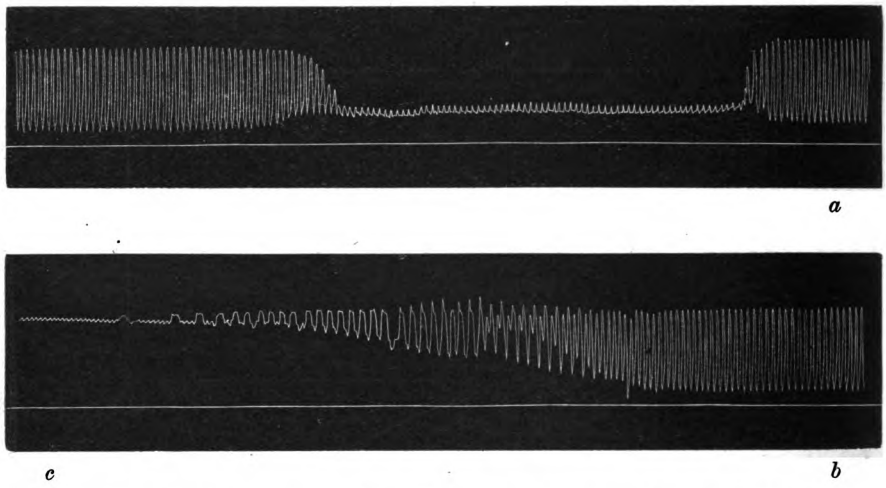
c

Kurve 25. Froschherz nach Engelmann: unten Vorhof-, in der Mitte Ventrikel-, oben Zeitschreibung in Sekunden (Jaquet). Injektion von 3 mg Hämatoporphyrin in 1 ccm verdünnter Natriumkarbonatlösung in die Bauchvene. Belichtung mit 200kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung mit eingeschalteter Schusterkugel; Temperatur konstant 12° C. *a* Unmittelbar nach Beginn der Belichtung und Hämatoporphyrininjektion. *b* Nach 35 Minuten Belichtungsdauer: Verlängerung des A_sV_s-Intervalls gegenüber *a* deutlich. *c* Nach 42 Minuten bedeutende Verlängerung des A_sV_s-Intervalls.

mehr und mehr verlangsamt wird, um endlich zur Gruppenbildung zu führen (Kurve 14).

Die allmähliche Verlangsamung der Reizüberleitung und damit Verlängerung des A_sV_s-Intervalls ließ sich sehr schön an bloßgelegten, nach Engelmannscher Methode suspendierten Herzen zeigen, welche bei getrennter Vorhof- und Ventrikelschreibung nach Injektion von Hämatoporphyrin in die Bauchvene des Frosches bestrahlt worden waren; Kurve 25 zeigt einen derartigen Versuch.

Es soll hier gleich vorweg bemerkt werden, daß bei längerer Einwirkung des Lichtes auch eine Schädigung der Ventrikelautomatie



Kurve 26. Froschherz. Bei *a* 2 Tropfen 5‰ weinsaures Nikotin. Bei *b* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand bei konstant 12° C. *c* 6 Minuten später.

eintritt, die sich aber nur langsam ausbildet und daher am Zustandekommen des shockartig einsetzenden diastolischen Stillstandes nicht beteiligt sein kann.

In einer Reihe weiterer Versuche konnten wir ferner zeigen, daß die Fluoreszenzlichtschädigung nicht auf einer hemmenden Einwirkung vagaler Elemente beruht. Wie Kurven 26 und 27 dartun, tritt die Schädigung in gleicher Weise sowohl am nikotinisierten, wie am atropinisierten Herzen auf, so daß weder den Synapsen, noch den Endapparaten des Vagus eine pathogenetische Bedeutung zukommt.

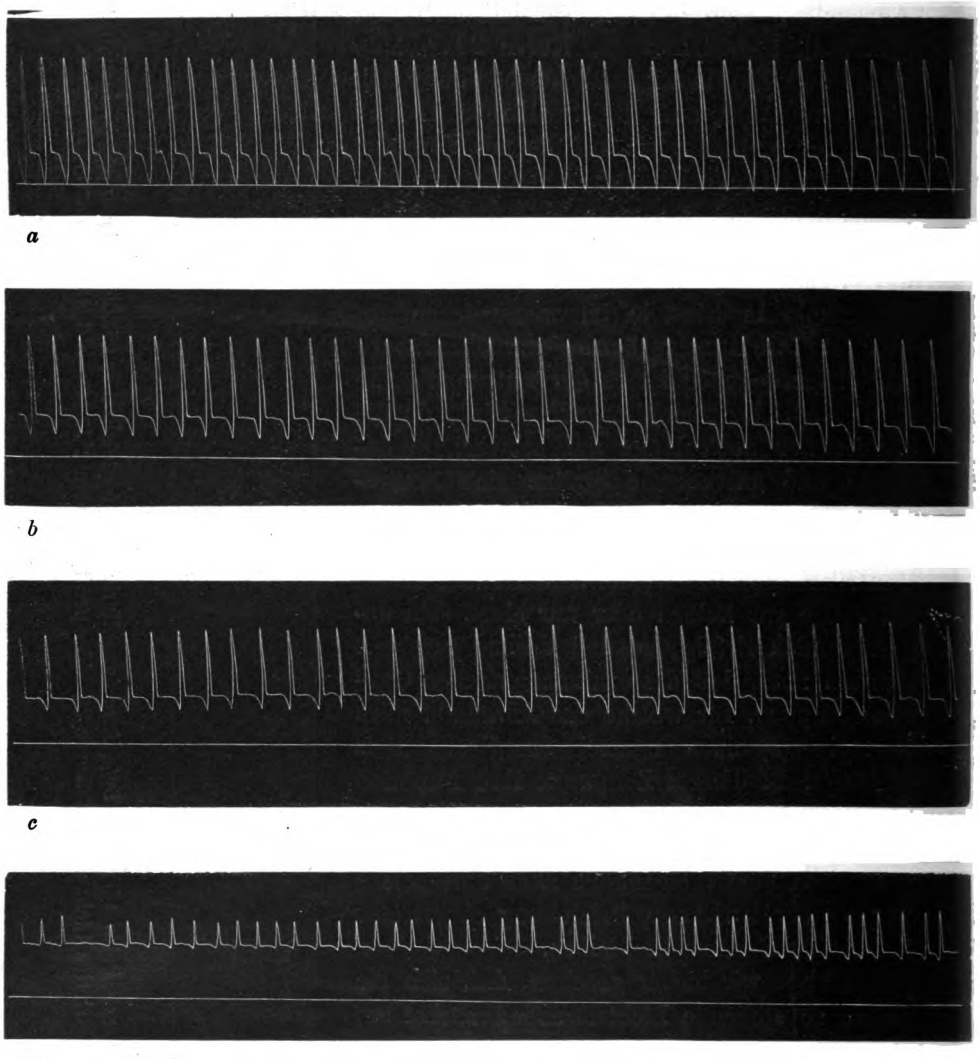
Wie bereits angedeutet, ergreift die Lichtschädigung später auch die Ventrikelautomatie. Um dies mit voller Sicherheit nach-

zuweisen, wurden Versuche am nach Stannius durch Ligatur an der Atrioventrikulargrenze isolierten Ventrikel angestellt. Der so abgetrennte Ventrikel erholte sich entweder spontan, oder nach Zusatz von einer Spur Adrenalin, wurde dann sensibilisiert und gleichzeitig belichtet (s. Kurve 28). Man sieht, daß die Fluoreszenzlichtschädigung sich viel langsamer auf die isolierte Herzkammer erstreckt, als auf die mit Vorhöfen und Sinus in Verbindung stehende, ein Moment, das auch dafür spricht, daß am intakten Herzen das frühzeitige Einsetzen der Schädigung und des Stillstandes des Ventrikels in Diastole im wesentlichen auf eine Reizleitungsstörung zurückzuführen ist. Hier dagegen ist es der automatische Apparat, der zuerst ergriffen wird, da die Muskulatur noch lange auf schwache induzierte und galvanische Ströme sich kontrahiert. Versuche, mit Adrenalin und Physostigmin in dieser Periode der Schädigung die Ventrikelautomatie wieder herzustellen, hatten entweder gar keinen oder nur einen sehr ungenügenden Erfolg, so daß daraus gefolgert werden muß, daß die exzitomotorischen Gangliengruppen, für welche das Adrenalin nach Gottlieb (9) einen ungemein energischen Reiz darstellt, in diesem Zeitpunkt ihre Funktion bereits teilweise oder ganz eingestellt haben müssen. Ob neben der Schädigung der automatischen Ventrikelganglien auch eine solche der ventrikulären Reizleitung eingetreten ist, muß dahingestellt bleiben.

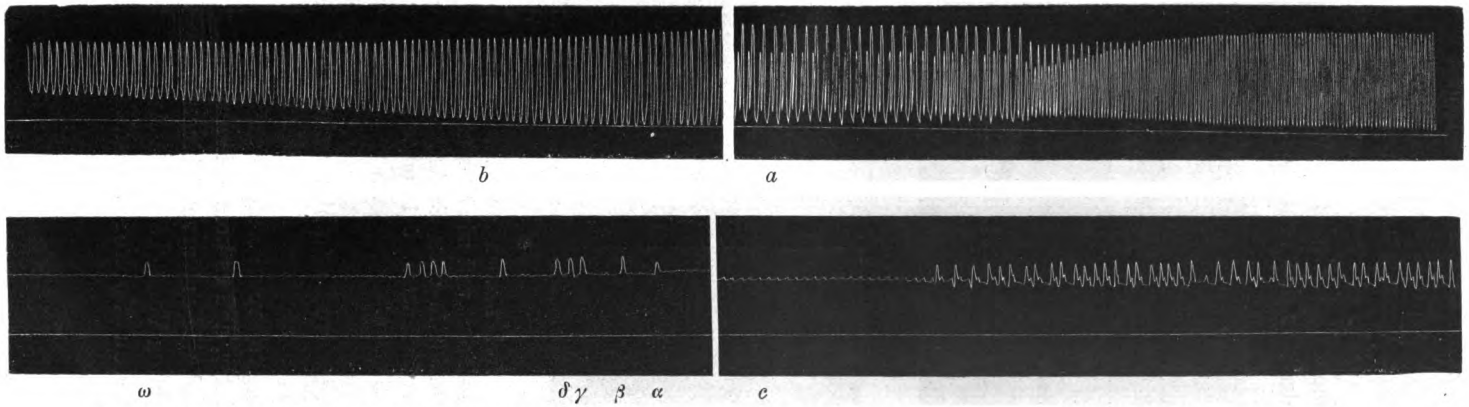
Kurve 27. Froschherz. Bei *a* 1 Tropfen 5‰ Atropin. sulfuric. Bei *b* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und konzentriertes Licht wie bei Kurve 26. Temperatur konstant 11° C. *c* 6 Minuten später.

Haben wir bisher gesehen, daß sich die in Frage stehende Lichtstörung zunächst auf Reizleitung und Ventrikelautomatie erstreckt, so wird bei fortdauernder Belichtung auch die Muskulatur mehr und mehr davon betroffen, indem zuerst ihre Anspruchsfähigkeit auf den induzierten, später auch auf den galvanischen Strom erlischt. Dabei strebt dann der Ven-

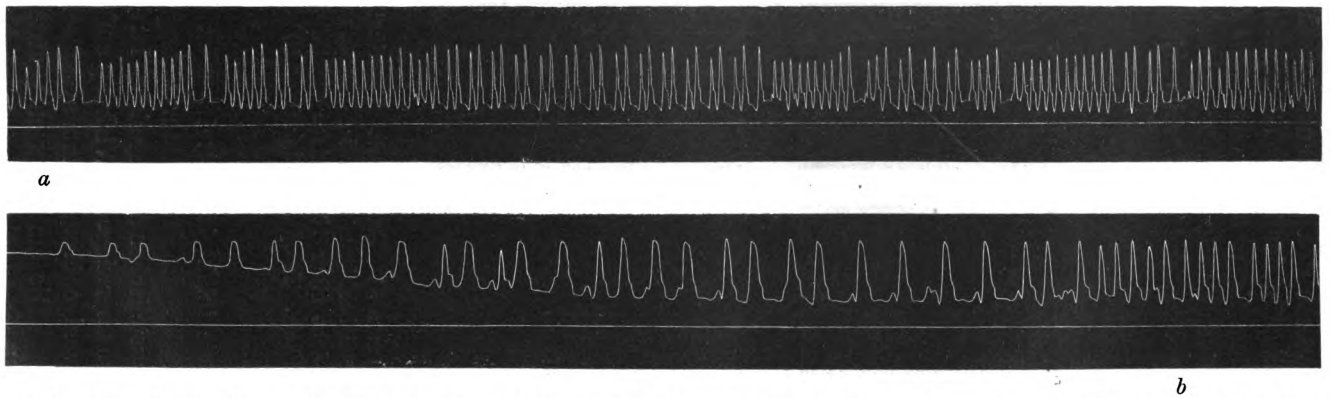
trikel dem Kontraktionszustand zu und bleibt schließlich in Systole stehen (vgl. hierzu Kurve 29). Es hat sich gezeigt, daß die Wirkung auf die Muskulatur eine um so ausgesprochenere ist, je intensiver



Kurve 28. Froschherz. Isolierter Ventrikel (Stannius II). Bei *a* 47 Minuten belichtet (der Ventrikel wurde gleichzeitig mit 0,00002 g Eosin sensibilisiert und bei konstanter Temperatur von 16° C mit konzentriertem Licht einer 100 kerzigen Metallfadenlampe aus 18 cm Abstand bestrahlt). *b* Nach 1 Stunde 20 Minuten. *c* Nach 1 Stunde 40 Minuten. *d* Nach 2 Stunden 10 Minuten.

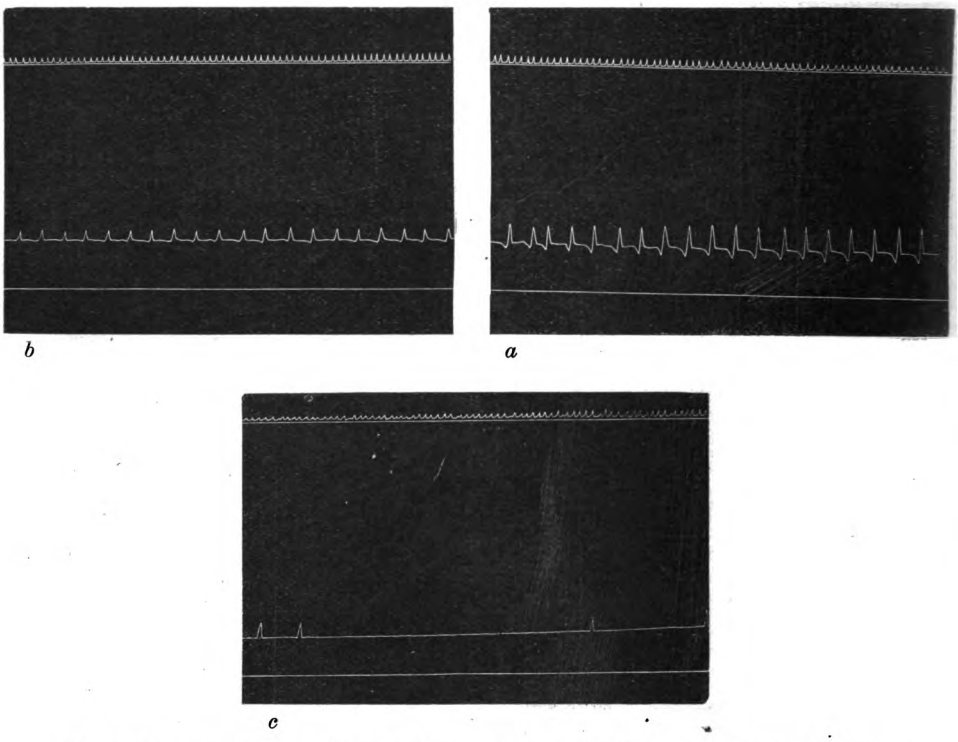


Kurve 29. Froschherz sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoporphyrin und gleichzeitig bestrahlt mit konzentriertem Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 15° C. *a* Nach 10 Minuten. *b* Nach 20 Minuten. *c* Nach 50 Minuten. α, β, γ, δ bis ω galvanische Reize.



Kurve 30. Froschherz. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin und diffuses Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 25 cm Abstand bei konstant 11° C. *a* Nach 45 Minuten. *b* Einschalten der Schusterkugel nach 55 Minuten.

man das Herz belichtet. Der Gegensatz zwischen der Lichtwirkung, welche den Herzmuskel noch nicht sichtbar ergreift und derjenigen, die ihn deutlich schädigt, wird durch einen Versuch ersichtlich, von dem Kurve 30 stammt. Bis *b* handelt es sich, einer weniger intensiven Belichtung entsprechend, um eine mehr diastolische Schädigung, welche, wie wir bereits wissen, die Muskulatur des Ventrikels so gut

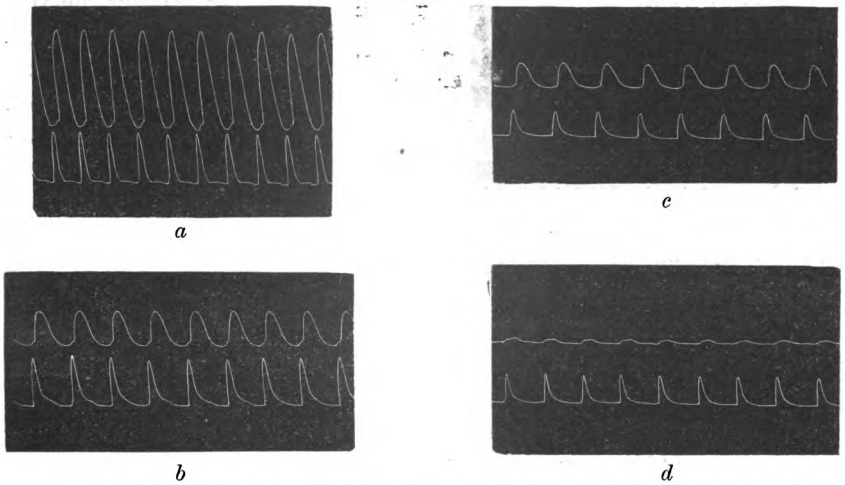


Kurve 31. Froschherz. Ventrikel (unten) und Vorhof (oben) getrennt. Beide gleichzeitig mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert und mit konzentriertem Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe bestrahlt in einer Entfernung von 20 cm. Temperatur konstant 10° C. *a* 1 Stunde 10 Minuten. *b* 1 Stunde 25 Minuten. *c* 1 Stunde 50 Minuten.

wie intakt läßt. Bei *b* setzt dann die intensive Bestrahlung ein, die sofort die Muskulatur mitergreift, wie man an dem fast sofortigen systolischen Anstieg sieht. Ist die Belichtung von vornherein eine starke, so überwiegt die Wirkung auf die Muskulatur, und es kommt innerhalb weniger Minuten zum systolischen Stillstand, wie es Kurve 11 illustriert.

Die am isolierten Ventrikel ausgeführten Versuche gaben Anlaß, dieselben Experimente auch am isolierten Vorhof auszuführen,

zumal die Versuche am ganzen Herzen zeigten, daß Sinus und Vorhöfe der Fluoreszenzlichtschädigung länger widerstehen, als der Ventrikel. Die Isolierung der Vorhöfe (rechter Vorhof mit Sinus) geschah nach der vor kurzem von Straub (10) angegebenen Methode. Die diesbezüglichen Versuche ergeben ein Verhalten von Vorhöfen und Sinus, welches dem des isolierten Ventrikels entspricht, doch widerstehen diese Herzteile der Schädigung länger, als der Ventrikel. Kurve 31 stellt das Resultat eines Versuches dar, in welchem Vorhof und Ventrikel desselben Herzens getrennt und gleichzeitig beobachtet



Kurve 32. Froschherz nach Engelmann: unten Vorhof-, oben Ventrikelschreibung. Injektion von 2 mg Hämatoporphyrin in die Bauchvene des Frosches. Belichtung mit 32kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung mit eingeschalteter Schusterkugel. Temperatur 12° C. *a* Unmittelbar nach Injektion und Beginn der Belichtung. *b* 25 Minuten später: Abnahme der Ventrikelsystolen, unveränderte Vorhofaktion. *c* Nach 44 Minuten. *d* Nach 76 Minuten: Ventrikeltätigkeit nur mehr angedeutet, Vorhof arbeitet kräftig weiter.

wurden. Man sieht, daß der Vorhof (der Sinus verhält sich gleich) später erkrankt, als der Ventrikel und diesen auch überdauert. Noch deutlicher geht dieses Verhalten des Vorhofs aus einem Versuche hervor, in welchem das nach Engelmann suspendierte Herz (getrennte Vorhof- und Ventrikelschreibung) belichtet wurde, nachdem in die Bauchvene des Frosches 2 mg Hämatoporphyrin in schwach alkalischer Lösung eingespritzt worden waren; nach allmählicher Abnahme der Ventrikelkontraktionen tritt fast völliger Ventrikelstillstand ein, während der Vorhof nahezu unverändert weiter arbeitet (s. Kurve 32).

Schließlich ist zu bemerken, daß man auch an Vorhöfen und Sinus ähnliche Störungen beobachten kann, wie am Ventrikel und daß auch hier die Muskulatur zuletzt, d. h. erst bei stärkerer Intensität der Belichtung, ergriffen wird. Dem induzierten und galvanischen Strom gegenüber verhalten sich Vorhöfe und Sinus wie der Ventrikel.

IX. Schlußbemerkungen.

Die hier zum erstenmal an einem isolierten überlebenden Organ angestellten Lichtexperimente zeigen, welch tief eingreifende funktionelle Veränderungen photodynamisch wirkende Körper hervorzurufen imstande sind. Die Beobachtungen am Froschherzen lehren, daß unter bestimmten Verhältnissen die Fluoreszenzlichtwirkung spezifische funktionelle Läsionen setzt, die einer Analyse zugänglich sind. Hierbei scheint es uns nicht ohne Bedeutung, daß gerade das Reizleitungssystem in hervorragendem Maße, und, wie es scheint, zunächst allein in Mitleidenschaft gezogen wird, während die anderen Herzfunktionen, wie Reizerzeugung, Ventrikelautomatie, Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur, erst später erkranken. Aus dem früheren oder späteren Ergriffenwerden der verschiedenen Herzelemente ergeben sich Phasenbilder der registrierten Herztätigkeit, die nicht einer gewissen Analogie mit bestimmten pathologischen Herzerscheinungen entbehren. Es darf vielleicht angenommen werden, daß, bei der weiten Verbreitung photobiologischer Sensibilisatoren, auch andere Gifte des pathologischen Stoffwechsels, als nur das Hämatoporphyrin, sowie in den Organismus eingeführte Körper unter günstigen, uns nicht bekannten Bedingungen, ähnliche Herzwirkungen auslösen. Die von uns beobachteten Lichtwirkungen, welche, einmal in Gang gebracht, sich auch ohne Anwesenheit des Lichtes unter Umständen weiterentfalten und zu intensiven Veränderungen führen, legen den Gedanken nahe, daß auch unter gewissen pathologischen Bedingungen ähnliche funktionelle Störungen eintreten können. Dafür sprechen, wie bereits erwähnt, die schweren trophischen Störungen, die in einzelnen Fällen von Hämatoporphyrinurie, ferner nach Röntgen- und Radiumbestrahlung beschrieben worden sind.

Fassen wir zum Schluß die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so ergibt sich:

1. Während in der Regel weder Licht noch Sensibilisatoren (Hämatoporphyrin und Eosin) an sich Schädigungen am isolierten Froschherzen hervorrufen, erzeugt die Kombination beider schwere funktionelle Störungen desselben.

2. Diese sind im wesentlichen abhängig von der Lichtintensität, und zwar derart, daß schwächeres Licht eine mehr diastolische, intensiveres eine mehr systolische Wirkung ausübt. Es gelingt auf diese Weise, Abstufungen der Störung zu setzen, die hervorgerufen werden hauptsächlich durch Schädigung der Reizleitung, in zweiter Linie durch Schädigung der Ventrikelautomatie, der Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur und endlich der Reizerzeugung.

3. Vagalen Elementen kommt keine pathogenetische Bedeutung zu.

4. Die einmal durch Fluoreszenzstrahlen gesetzte Schädigung dauert, falls sie bereits intensiv genug war, auch noch im Dunkeln an und kann zu einem irreversiblen Herzstillstand führen. Schwächere Schädigungen können gänzlich reversibel sein. Unter Umständen vermag man sogar, ein sensibilisiertes Herz mehrmals nacheinander durch Licht zu schädigen und im Dunkeln sich immer wieder erholen zu lassen.

5. Es gelingt zuweilen, latent gebliebene Strahlungsenergie durch Zusatz des photodynamisch wirkenden Körpers unmittelbar nach Verlöschen des Lichtes noch im Dunkeln zu sensibilisieren und so eine schwere Herzschädigung herbeizuführen. Die Möglichkeit, dieses Phänomen auszulösen, besteht jedoch schon wenige Minuten nach Aussetzen der Belichtung nicht mehr.

Literatur.

1. H. v. Tappeiner, Münchener med. Wochenschr. 1900, Nr. 1 und 1901, Nr. 1; ferner Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. 1903, Bd. 36, S. 3035. O. Raab, Zeitschrift f. Biologie Bd. 39, S. 524 und Bd. 44, S. 16. A. Jodlbauer, Strahlentherapie 1913, Bd. II, S. 71. A. Jodlbauer und H. v. Tappeiner, Ebenda S. 84. — 2. A. Jodlbauer und G. Busck, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1905, Vol. 15, p. 263. — 3. W. Hausmann, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 331 sowie 1910, Bd. 30, S. 276 und Bd. 67, S. 309; siehe auch: Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 52; ferner: Fortschritte der naturwiss. Forschung 1912, Bd. 6, S. 243 und Strahlentherapie 1913, Bd. III, S. 112. — 4. H. Fischer, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 95, S. 34; Bd. 96, S. 148 und 309; Bd. 97, S. 109 und 148; 1916, Bd. 98, S. 16; ferner: Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 11, S. 377. — 5. H. Fischer und Meyer-Betz, Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 82, S. 96. H. Fischer, Bartholomäus und Röse, Ebenda Bd. 84, S. 269. — 6. O. Schumm, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 96, S. 191 und Bd. 98, S. 65. — 7. H. v. Tappeiner und A. Jodlbauer, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1904, Bd. 80, S. 427. — 8. Th. W. Engelmann, Pflügers Archiv 1894, Bd. 56, S. 149. — 9. R. Gottlieb, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 99 und Bd. 42, S. 286. — 10. W. Straub, Ebenda Bd. 79, S. 19.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Wien.

Über die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks beim Hund.

Von

Dr. **Hans Mautner.**

(Mit 5 Kurven.)

In einer früheren Versuchsreihe (1) konnten wir zeigen, daß beim Shock mancher Tierarten eine Kontraktion der Gefäße im Bereiche der Leber, Lunge und des Darmes eintritt, und daß besonders der Lebergefäßkrampf beim Hunde für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shockes ausschlaggebend ist. Es wurde weiter festgestellt, daß bei ausgeschalteter Leber die anaphylaktische Blutdrucksenkung entweder völlig ausbleibt, wie dies auch Manwaring (2) sah, oder aber, insbesondere bei fehlendem Darmkreislauf, infolge Kontraktion der Kapillaren im Bereich der Pulmonalarterie nur in abgeschwächtem Maße auftritt. Daß den Lebergefäßen für die Auslösung des shockartigen Blutdruckabfalles eine besondere Wichtigkeit zukommt, darf man auch aus den von Denecke (3) ausgeführten Versuchen an Hunden mit umgekehrter Eckscher Fistel schließen, bei denen die anaphylaktische Shockwirkung besonders ausgeprägt war. Während die Beeinflussung des Leberkreislaufes bei mit fremdartigem Eiweiß vorbehandelten Hunden als die unmittelbare Ursache der anaphylaktischen Blutdruckdepression und des darauf beruhenden Shockes anzusehen ist, zeigten sich uns die Lebergefäße sensibilisierter und nicht sensibilisierter Meerschweinchen für die verschiedensten Gifte völlig unempfindlich. Dagegen konnten Hashimoto und Pick (4) zeigen, daß bei der Sensibilisierung dieser Tierart in der Leber intensive autolytische Vorgänge stattfinden, welche auffallenderweise durch die Milz beeinflußt werden: milzlose Tiere

zeigten keine intravitale Leberautolyse. Da wiederholt, insbesondere in neuerer Zeit, lebhafte Wechselwirkungen zwischen Milz und Leber aufgedeckt worden sind — wir verweisen nur auf die diesbezüglichen Arbeiten von Bianchi (5), M. B. Schmidt (6), Aschoff und seinen Schülern Lepehne (7) und Landau (8), Mc Nee (9), Joannovics und Pick (10), Pugliese (11), Schindeler (12) —, so haben wir untersucht, ob auch beim Hund die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks durch die Milzexstirpation zu beeinflussen sind. Die Beeinflussung der Leber durch die Milz konnte in diesem Falle entweder die Gefäße oder den Stoffwechsel der sensibilisierten Tiere betreffen. Zur Entscheidung dieser Frage, ob nämlich die Milz die Lebergefäße der sensibilisierten Tiere oder den Eintritt der Sensibilisierung überhaupt beeinflußt, wurde die Milzexstirpation in verschiedenen Stadien der Sensibilisierung ausgeführt. Der Eintritt des Shocks war sowohl an der Blutdrucksenkung als auch an der die Shockleber des Hundes gut charakterisierenden enormen Leberstauung sicher zu erkennen.

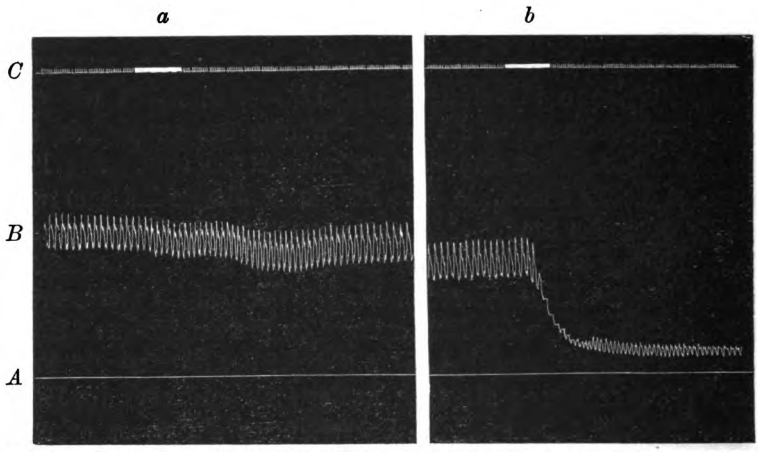
Technik.

Wir exstirpierten bei einer Reihe von Hunden die Milz durch Bogenschnitt knapp unterhalb des linken Rippenbogens, Freilegen und Vorziehen der Milz, Unterbindung und Durchtrennung des Mesenteriums an der Milz in einzelnen Etappen von mehreren Zentimetern Länge und nach Entfernen der Milz Schluß der Bauchwand in einzelnen Etagen. Die Operation wurde unter aseptischen Kautelen in Äthernarkose ausgeführt. Gleichzeitig bzw. mehrere Tage vor- oder nachher wurden den Tieren 3 ccm Pferdeserum subkutan und nach einigen Wochen 10 oder 20 ccm Pferdeserum in die rechte Vena jugularis injiziert, die dabei auftretenden Erscheinungen der Anaphylaxie durch Kymographionschreibung des Blutdruckes in der linken Carotis externa mittels Quecksilbermanometer kontrolliert.

1. Milzexstirpation und Sensibilisierung am gleichen Tag. Reinjektion nach 2—4 Wochen.

Von sieben Hunden, die am Tage der Milzexstirpation sensibilisiert wurden, zeigten drei keine anaphylaktische Blutdrucksenkung. Hier wurde die Reinjektion bei einem Hund nach 14 Tagen, bei zweien nach 23 Tagen vorgenommen. Nachfolgende Injektion von Wittepepton führte in allen Fällen zur prompten, charakteristischen Blutdrucksenkung. Als Beleg sei von den gleichsinnig verlaufenen Versuchen Kurve 1 angeführt.

Vier von diesen sieben Hunden zeigten jedoch nach 15 bzw. 18, zwei nach 28 Tagen trotz Milzexstirpation typischen Blutdruck-



Kurve 1. Versuch vom 22. IV. 1914. 12,5 kg schwerer Buldogg. Milzexstirpation und subkutane Injektion von 3 ccm Pferdeserum am 30. III. 1914. *A* Abszisse. *B* Blutdruck aus der linken Carotis. *C* Zeitschreibung. Bei *a* Injektion von 18 ccm Pferdeserum in die rechte Vena jugularis; 10 Minuten später bei *b* Injektion einer Wittepeptonlösung (2,4 g in 12 ccm 1 %iger Kochsalzlösung) in die gleiche Vene.

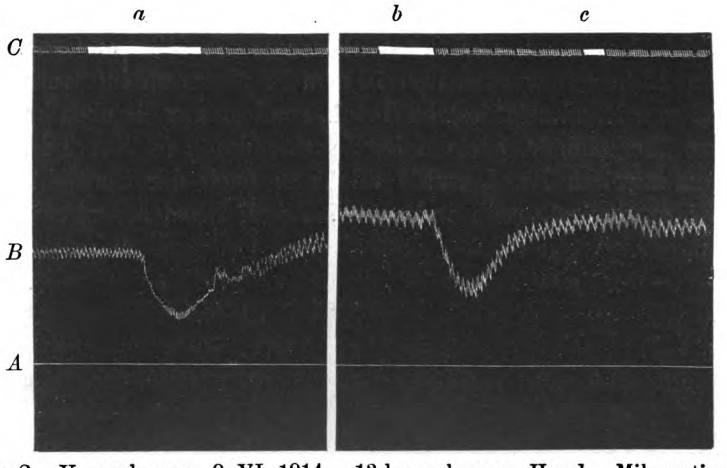
abfall bei der Reinjektion. Bei zwei Tieren fiel uns die starke Schwellung der Lymphdrüsen am Mesenterium und die sehr großen Plaques am Dünndarm auf.

2. Milzexstirpation eine Woche vor der Sensibilisierung.

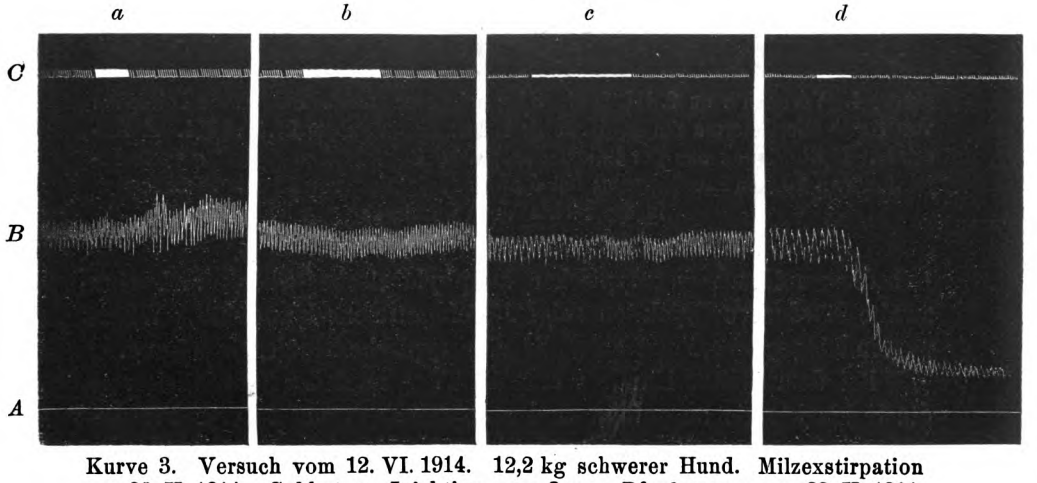
Reinjektion nach etwa 2 Wochen.

Bei zwei Hunden wurde in der oben angegebenen Weise die Milz exstirpiert, nach 9 Tagen wurden ihnen 3 ccm Pferdeserum subkutan und nach weiteren 12 bzw. 13 Tagen 10 ccm Pferdeserum intravenös injiziert. Bei beiden Tieren blieb der anaphylaktische Shock aus; der eine Hund zeigte eine kurz dauernde, nicht tief gehende Blutdrucksenkung, von der sich das Tier sofort wieder erholte. Es ist das jene Erscheinung, die Manwaring besonders bei Katzen nach Injektion von artfremdem Eiweiß als inkonstantes Vorkommnis beschreibt und »Brodie-Effekt« nennt und die wir (1) auf Kontraktion der Lungengefäße beziehen. Daß diese Erscheinung keine anaphylaktische ist, ersieht man daraus, daß das Tier nach dieser Reaktion gegen eine neuerliche Pferdeseruminjektion nicht refraktär wird; eine Kontrollinjektion von physiologischer Kochsalzlösung ändert den Blut-

druck auch vorübergehend nicht, während Wittepepton wieder zur typischen Blutdrucksenkung führt (s. Kurve 2 und 3.)



Kurve 2. Versuch vom 9. VI. 1914. 13 kg schwerer Hund. Milzexstirpation am 20. V. 1914. Subkutane Injektion von 3 ccm Pferdeserum am 29. V. 1914. *A* Abszisse. *B* Blutdruck aus der linken Carotis. *C* Zeitschreibung. Bei *a* Injektion von 10 ccm Pferdeserum in die rechte Vena jugularis; 6 Minuten später bei *b* zweite Injektion von 10 ccm Pferdeserum und bei *c* Injektion von 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung in dieselbe Vene.



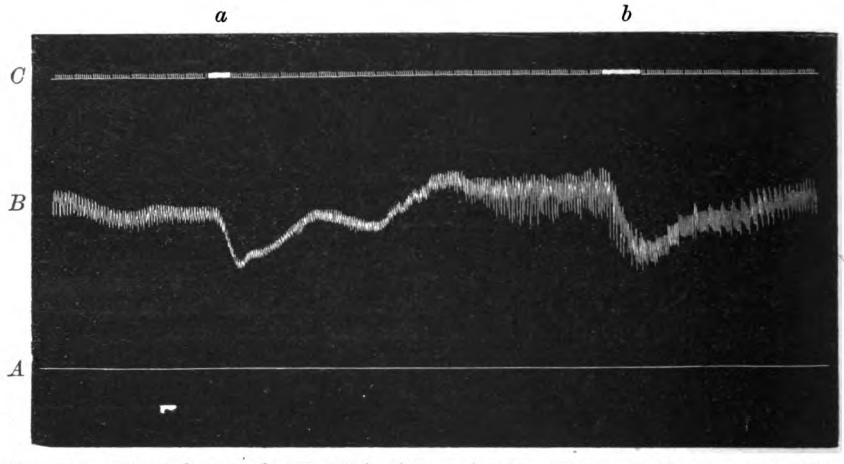
Kurve 3. Versuch vom 12. VI. 1914. 12,2 kg schwerer Hund. Milzexstirpation am 20. V. 1914. Subkutane Injektion von 3 ccm Pferdeserum am 29. V. 1914. *A* Abszisse. *B* Blutdruck aus der linken Carotis. *C* Zeitschreibung. Bei *a* erste Injektion von 5 ccm Pferdeserum; 3 Minuten später bei *b* zweite Injektion von 10 ccm Pferdeserum; 10 Minuten später bei *c* dritte Injektion von 15 ccm Pferdeserum; 5 Minuten später bei *d* Injektion von Wittepeptonlösung (1 g in 5 ccm NaCl-Lösung) in die rechte Vena jugularis.

3. Milzexstirpation 2—4 Wochen nach der Sensibilisierung.

(Reinjektion gleichzeitig oder 1 und 2 Wochen nach der Milzexstirpation.)

Wir stellten diesen Versuch an drei Hunden an. Dem ersten wurde 14 Tage nach der Sensibilisierung die Milz entfernt, nach weiteren 13 Tagen wurden ihm 10 ccm Pferdeserum intravenös injiziert. Dieser Hund zeigt keinen Shock, sondern nur die oben beschriebene, vorübergehende, geringe Blutdrucksenkung (s. Kurve 4).

Dem zweiten Hund wurde 26 Tage nach der Sensibilisierung die Milz exstirpiert, nach weiteren 7 Tagen Pferdeserum reinjiziert.

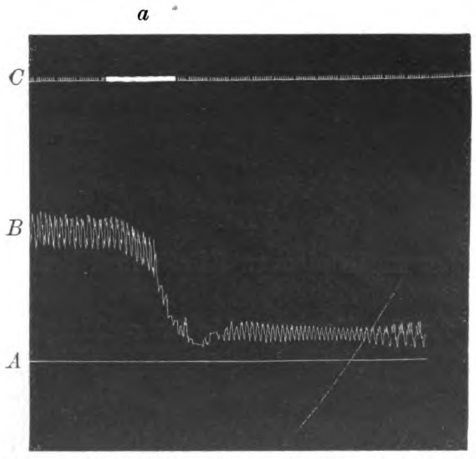


Kurve 4. Versuch vom 9. III. 1914. 8 kg schwerer Hund. Subkutane Injektion von 3 ccm Pferdeserum am 10. II. 1914; Milzexstirpation am 24. II. 1914. *A* Abszisse. *B* Blutdruck aus der linken Carotis. *C* Zeitschreibung. Bei *a* erste Injektion von 10 ccm Pferdeserum; bei *b* zweite Injektion von 10 ccm Pferdeserum in die rechte Vena jugularis.

Bei diesem Hund trat typischer anaphylaktischer Shock auf, eine zweite Pferdeseruminjektion zeigt die eingetretene Immunität. Wittepepton hingegen erzeugt ebenfalls eine typische Blutdrucksenkung.

Bei dem dritten Hunde wurde 31 Tage nach der Sensibilisierung die Splenektomie ausgeführt und unmittelbar darauf 20 ccm Pferdeserum intravenös injiziert. Auch dieser Hund zeigt typischen Shock, bei einer zweiten Injektion Immunität, nach Wittepepton aber die typische Blutdrucksenkung (s. Kurve 5).

Bei diesen beiden Hunden muß angenommen werden, daß nach 26 bzw. 31 Tagen die Sensibilisierung beendet war und durch Ausfall der Milzfunktion nicht mehr geändert werden konnte.



Kurve 5. Versuch vom 4. V. 1914. 10 kg schwerer Hund. Subkutane Injektion von 3 ccm Pferdeserum am 5. IV. 1914. Unmittelbar vor der Reinjektion am 4. V. Milzexstirpation. *A* Abszisse. *B* Blutdruck aus der linken Carotis. *C* Zeitschreibung. Bei *a* Injektion von 20 ccm Pferdeserum in die rechte Vena jugularis.

Zusammenfassung.

1. Die Milzexstirpation vor oder im Beginn der Sensibilisierung verhindert beim Hund die Auslösung des anaphylaktischen Shocks, während sich der Peptonshock als von der Milzfunktion völlig unabhängig erwies. Daß dieser Effekt der Milzexstirpation auf die anaphylaktische Shockwirkung nicht regelmäßig auftritt, ist mit Wahrscheinlichkeit darauf zuruckzuführen, daß die Milzfunktion durch andere Organe (Lymphdrüsen, Knochenmark, Aschoffs Milzgewebe in der Leber) übernommen werden kann.

2. Wird die Milz eines bereits sensibilisierten Hundes entfernt, so bleibt der anaphylaktische Shock völlig unbeeinflußt. Es geht aus diesen Tatsachen hervor, daß die Milz keineswegs die für die Auslösung der anaphylaktischen Drucksenkung notwendige Kontraktion der Leberkapillaren des Hundes direkt, sondern nur den Stoffwechsel in dem Sinne beeinflußt, daß die für die Shockwirkung nötige Sensibilisierung ermöglicht wird.

Literatur.

1. Mautner und Pick, Münchn. med. Woch. 1914. — 2. Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 8, S. 1, 1910. — 3. Denecke, Ebenda Bd. 20, S. 501, 1914. — 4. Hashimoto und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 76, S. 89, 1914. — 5. Bianchi, Morgagni, P. I. 55/1, 1913. — 6. M. B. Schmidt, 17. Tagung der deutsch. path. Gesellsch. 1914. — 7. Lepehne, Deutsch. med. Woch. Hft. 27, 1914. — 8. Landau, Zieglers Beiträge Bd. 58. — 9. McNee, Med. Klinik Hft. 28, 1913. — 10. Joannovics und Pick, Wien. klin. Woch. Hft. 16, 1910. — 11. Pugliese, Bull. d. scienc. mèd. Bologna 1901. — 12. Schindeler, Inaug.-Diss., Greifswald, 1870.

VIII.

Aus der medizinischen Klinik in Würzburg.

Zur Lehre von der Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Von

Prof. **D. Gerhardt.**

(Mit 3 Kurven.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Straub[1]) wird u. a. die Frage behandelt, ob sich Blutstauung vom linken Herzen her bis in die Lungenarterie und die rechte Kammer fortpflanze und hier zu Drucksteigerung Anlaß gebe. Straub kommt zu dem Ergebnis, daß dies nicht oder doch nur in recht geringfügigem Maße der Fall sei. Der rechte Ventrikel reagiere zwar ähnlich wie der linke auf vermehrte Wandspannung, d. i. auf stärkere Füllung, mit vermehrter Kontraktionskraft, und er könne demgemäß z. B. bei Abklemmung des Stammes der Pulmonalarterie seinen Binnendruck auf sehr hohe Werte, bis über 100 mm Hg, steigern; aber dieses Anpassungsvermögen an erhöhte Leistung werde tatsächlich nur dann in Anspruch genommen, wenn der Zufluß von den Venen her zunimmt; Rückstauung durch Behinderung des Blutausflusses in die Arterie, wie sie für den linken Ventrikel ein große Rolle spielt, komme für den rechten Ventrikel nicht in Betracht, weil eben Blutstauung aus dem linken Herzen sich nicht bis ins Gebiet der Lungenschlagader fortpflanze. Auch Verengerung der Lungenkapillaren durch Aufblasen der Lunge lasse den Druckablauf in der rechten Kammer so gut wie ungeändert.

Zu ähnlichen Schlüssen wie Straub waren früher schon Bradford und Dean[2]) und Löwit[3]) gekommen. Letzterer sah selbst beim

1) D. Arch. f. klin. Med. 116.

2) Journ. of physiol. 16.

3) Zieglers Beitr. 14, Zbl. f. allg. Path. 6.

Abklemmen der Aorta descendens, beim Abquetschen des linken Ventrikels sowie bei Salzwasserinjektion in den linken Vorhof den Druck in der Art. pulm. nicht oder doch nicht regelmäßig steigen und äußerte deshalb die Vermutung, daß in den Kapillaren oder in den Lungen selbst entsprechende Widerstandseinrichtungen seien.

Diese Ergebnisse der experimentellen Pathologie sind für die Klinik von Interesse mit Rücksicht auf die Frage nach der Entstehungsweise der rechtseitigen Herzhypertrophie bei Mitralfehlern.

Diese Hypertrophie der rechten Kammer wurde früher zumeist als ein direkt kompensatorischer Vorgang aufgefaßt, der es ermöglicht, daß der Druck im linken Vorhof gesteigert und dadurch der Blutdurchfluß durch das verengte Mitralostium erleichtert werde. Neuerdings wird sie von den meisten Autoren als Anpassung an die Stauungshyperämie im kleinen Kreislauf gedeutet. Beide Vorstellungen rechnen damit, daß jede Druckzunahme im kleinen Kreislauf sich leicht durch das Lungenkapillarsystem hindurch bis an das andere Ende des kleinen Kreislaufs fortpflanzen könne.

Nach den Ergebnissen der Versuche von Straub und Löwit ist diese Voraussetzung aber nicht ohne weiteres selbstverständlich.

Falls sie sich unberechtigt erweisen sollte, wäre die fragliche Hypertrophie wohl am ehesten in der Art zu deuten, daß sie nicht auf die reinen Strömungsverhältnisse, sondern auf sekundäre Veränderungen in den Lungen, die Stauungsinduration, bezogen würde.

Für diese Deutung ließe sich anführen, daß mindestens dieselben Grade von Dickenzunahme der rechten Kammer bei solchen Lungenleiden vorkommen, die zu Verödung oder Verlegung der feinen Lungenblutwege führen: Emphysem, Lungenzirrhose, Skoliose. In demselben Sinn ließe sich verwerten die Erfahrung, daß bei Mitralfehlern immer nur dann deutliche rechtseitige Hypertrophie gefunden wird, wenn Stauungsinduration der Lunge besteht, und daß andererseits solche Zustände, die ursprünglich nur Hypertrophie der linken Kammer bedingen (reine Aortenfehler, Nephritis, primäre Hypertonie im großen Kreislauf) dann auch den rechten Ventrikel beteiligen, wenn sie zu Stauungslunge geführt haben.

Diese von Päßler für das Nephritisherz aufgestellte Regel fand ich nicht nur bei diesem, sondern ebenso beim Aorteninsuffizienz- und beim Hypertonieherzen bestätigt.

Solche Beobachtungen und Erwägungen gaben den Anlaß, im Anschluß an die erwähnten Straubschen Arbeiten die Frage nach der Beeinflussung des rechten Herzens durch Stauung im linken Vorhof und in den Lungenvenen erneut zu studieren.

Daß Löwit, ähnlich wie Straub, eine derartige Beeinflussung ablehnt, wurde schon erwähnt. Allerdings leugnet er das Ansteigen des

Druckes in der Art. pulm. bei Kompression der Aorta durchaus nicht absolut; er findet es sogar recht häufig; aber er sieht keinen Parallelismus zum Grade der Rückstauung. Deshalb bezweifelt er die direkte Fortpflanzung der Drucksteigerung vom linken Vorhof her und sucht sie in etwas komplizierter Weise durch stärkeren Blutzufluß von den Körpervenen her zu erklären (dieser soll zustande kommen durch Reizung des Gefäßnervenzentrums infolge zeitweiser ungenügender Sauerstoffversorgung).

Angaben darüber, daß sich der Druck doch vom linken Vorhof bis zur rechten Kammer fortpflanze, finden sich bei Adami und Roy[1]), Johansen und Tigerstedt[2]), Großmann[3]), Führer und Starling[4]) und auch in einer früheren Arbeit von mir[5]). Die Ersterwähnten berichten, daß die Rückstauung nach Aortenkompression so stark werde, daß die Trikuspidalklappe nicht mehr schlußfähig bleibe. Diese Form relativer Trikuspidalinsuffizienz wurde allerdings später angezweifelt; Magnus-Alsleben[6]), welcher die Versuche auf meine Veranlassung wiederholte, konnte sie durchaus nicht bestätigen. Die späteren Versucher fanden durchweg nur mäßige Grade von Rückstauung nach Aortenkompression. So stieg in einem Versuch Großmanns der Carotisdruck um 50—60, der Pulmonalarteriendruck nur 5—6 mm, und ganz ähnliche Unterschiede in der (absoluten und relativen) Druckzunahme fanden Führer und Starling.

Die Rückstauung wird etwas deutlicher, wenn nicht die Aorta verschlossen, sondern der linke Ventrikel oder linke Vorhof geschädigt oder verlegt wurde. So stieg in einem meiner Versuche, wo nach Großmanns Methode ein Ballon im linken Vorhof aufgeblasen wurde, der Druck im linken Vorhof von 5 auf 20 cm Aq., in der Pulmonalis stieg er von 28 mm Hg nur um höchstens 12 mm, also noch nicht aufs Doppelte des Ausgangswertes.

Auch Erschwerung des Kapillarkreislaufs der Lunge durch Aufblasen der Lunge bewirkt nach Straub nur geringfügigen Druckanstieg in der Art. pulm. Ähnliches Ergebnis hatten ältere Versuche von mir[7]) gehabt: Aufblasen der Luftwege unter Druck von 8 mm Hg bewirkte schon deutliches Absinken des Carotisdruckes, aber nur 2—4 mm Erhebung des Pulmonalisdruckes. Und bei der dem Körper entnommenen, mit Salzwasser durchströmten Lunge hatte Vermehrung des intratrachealen Druckes um 8 bzw. 30 mm eine Zunahme des Druckes in der Art. pulm. von 21 auf 23, bzw. 31 cm Aq. zur Folge.

Etwas stärker waren die Drucksteigerungen, welche Ebert[8]) im rechten Ventrikel von Kaninchen beobachtete, wenn er sie in verdünnte

---

1) Brit. med. Journ. 1888, II.
2) Skand. Arch. 1889.
3) Ztschr. f. klin. Med. 16.
4) Journ. of Physiol. 47, S. 290.
5) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 45, S. 203.
6) Ebenda 57.
7) Ztschr. f. klin. Med. 55, S. 201.
8) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 75.

oder verdichtete Lunge atmen ließ; er experimentierte bei uneröffnetem Brustkorb, dabei addieren sich die Wirkungen der mechanischen und dynamischen Druckveränderungen.

Im Gegensatz zu all diesen geringfügigen Einwirkungen auf den Druck im rechten Ventrikel hat nach Straubs Angaben die Kompression des Stammes der Art. pulm. eine mächtige Drucksteigerung zur Folge. Dieser Gegensatz spricht in der Tat dafür, daß die Stauung sich vom linken Herzen her nur sehr schwer und unvollkommen durch die Lunge hindurch zur Lungenarterie fortpflanzt, denn sonst wäre zu erwarten, daß sie leichter den Pulmonalisdruck beeinflussen könnte.

Zur Klärung dieser Fragen habe ich neuerdings meine alten Versuche teils wiederholt, teils ergänzt.

Hunde wurden mit Morphium und Äther narkotisiert. In den ersten Versuchen blieb der Brustkorb uneröffnet, die Druckmessung im rechten Ventrikel wurde von der Jugularvene aus vorgenommen. Zur Registrierung diente ein Hürthlesches Torsionsmanometer; wenn dieses vielleicht auch bei den raschen starken Druckschwankungen ein wenig schleuderte, so macht das für meine Versuche deshalb nicht viel aus, weil ein Steigen oder Fallen der Kurven ja doch hervortreten mußte, und weil zudem in der Mehrzahl der Versuche nicht nur die systolischen, sondern auch die diastoslichen Werte sich änderten, also auch die Basis der Kurvenreihe sich verschob, was natürlich unabhängig von jedem Schleudern zum Ausdruck kam.

In späteren Versuchen wurde nach Eröffnung des Thorax durch ein großes Brustwandfenster der Druck in einem Ast der Art. pulm., meist in dem zum linken Unterlappen führenden, gemessen, einige Male auch in einer der Lungenvenen oder im linken Vorhof.

Über das Ergebnis dieser Versuche kann ich summarisch berichten. Sie bestätigten, daß Kompression der Aorta descendens sowohl bei offenem wie bei geschlossenem Thorax zumeist keine oder unbedeutende (0—4 cm Aq.) Erhöhung des Pulmonalisdruckes bewirkt.

Einige Male erfolgte allerdings sowohl im linken Vorhof wie in der Lungenarterie ein deutlicher Anstieg, im Vorhof um etwa 8, in der Lungenarterie um 10—15 cm; aber dieser Anstieg war, wie in Löwits Versuchen, inkonstant und wechselnd.

Kompression der Aorta ascendens ergab etwas stärkeren Ausschlag: während der Carotisdruck stark abfiel, hoben sich die Schwankungen des Pulmonalisdrucks von 3—27 auf 12—32 cm.

Aufblasen eines in den linken Vorhof eingeführten Ballons hatte deutliche, wenn auch nicht sehr große Einwirkung auf den Pulmonalisdruck:

Carotis		Art. pulm.	
vor	während	vor	während
Ballonaufblasung		Ballonaufblasung	
130	90	13—29	17—33
75	45	12—27	24—34
130	75	10—27	18—33

Ebenso wie diese auf das linke Herz einwirkenden Eingriffe, führte auch die Blähung der Lunge zu nur mäßiger Druckerhöhung in Art. pulm. und rechter Kammer.

Trachealdruck von 5—10 cm Aq. bewirkte Absinken des Carotisdruckes um 15—30 cm, aber ein Ansteigen des Pulmonalisdruckes um nur 3—4 cm in seinen systolischen Werten; bei stärkerem Aufblasen (20—30 cm) kam es, allerdings nicht regelmäßig, zu Anstiegen von 10—20 cm.

Sowohl beim Ballonaufblasen im linken Vorhof wie beim Lungenblähen stieg nicht nur der systolische, sondern noch mehr der diastolische Pulmonalisdruck.

Ich suchte nun durch Erzeugung von vielfachen feinsten Embolien das Strömungshindernis weiter stromaufwärts zu verlegen. In früheren Versuchen[1]) hatte ich zu diesem Zweck eine Ölemulsion in die Jugularis injiziert und dabei den Druck im rechten Ventrikel aufs Doppelte des Ausgangswertes steigen sehen.

In den neuen Versuchen benutzte ich eine Aufschwemmung von Bolus. Bei allen drei Tieren, bei denen dieser Eingriff vorgenommen wurde, stieg der Pulmonalisdruck sehr viel stärker, als bei allen meinen bisher angeführten Eingriffen: von 22 auf 65, von 40 auf 100, von 16 auf 100 cm Aq. (s. Kurve 1), also zu ähnlichen Werten, wie sie Straub nach Abklemmung des Stammes der Lungenarterie eintreten sah.

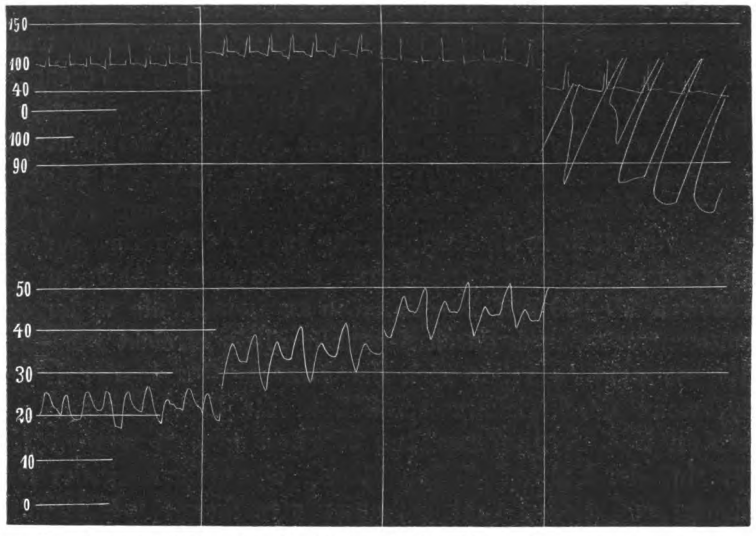
Meine neuen Versuche bestätigen also die Ausführungen von Löwit und Straub, daß ein Strömungshindernis am linken Herzen nur eine geringfügige, ein Strömungshindernis am Stamm oder in den Zweigen der Art. pulm. dagegen eine recht starke Druckerhöhung im rechten Ventrikel zur Folge hat.

Durch solche Versuche ist aber natürlich noch nicht erwiesen, daß auch beim Klappenfehlerherzen oder bei der chronischen Insuffizienz des linken Ventrikels eine Beeinflussung des Druckes in Pulmonalis und rechter Kammer abzulehnen sei.

---

1) Naturf.-Ges. zu Basel 1910.

Der Versuch ahmt die natürlichen Verhältnisse eben doch nur teilweise nach. Fragt man sich nach der Ursache, weshalb die Fortpflanzung der Stauung von den Lungenvenen her bis zu der Lungenarterie so wenig zum Ausdruck kommt, so ist zunächst Löwits Vermutung in Betracht zu ziehen, daß in den Kapillaren besondere Widerstandseinrichtungen seien. Dies ist aber a priori unwahrscheinlich; man kann sich an der künstlich durchströmten Lunge leicht überzeugen, wie spielend, fast widerstandslos die Flüssigkeit die Lungengefäße durchströmt. Wenn man dies gesehen hat, wird man



Kurve 1. Bolusinjektion in die V. jugularis. Oben Carotis, unten Art. pulm.

es für wenig wahrscheinlich halten, daß in der Lunge ein wesentliches Hindernis für Fortpflanzung des Blutdruckes bestehe.

Die leichte Passierbarkeit der Lungenkapillaren ermöglicht es ja auch, daß die Drucksteigerung von der Lungenarterie her durch die kleinen Gefäße sich bis in die Lungenvenen und den linken Vorhof fortsetzt und dadurch zur Kompensation von Mitralfehlern wenigstens bis zu einem gewissen Grade mit beitragen kann[1]).

Eine besondere Widerstandseinrichtung der Lungenkapillaren wird also kaum in Betracht kommen. Näher liegt es, in der außerordentlich großen Aufnahmefähigkeit der Lungengefäße die Ursache für das Ausbleiben der Drucksteigerung in der Art. pulm. zu suchen.

1) Vgl. D. Gerhardt, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 45, S. 202.

Das vom linken Herzen her gestaute Blut findet hier offenbar leicht so viel Platz, daß sich die Stauung nicht ins Kapillar- und Arteriensystem fortzupflanzen braucht. Man wird annehmen dürfen, daß schließlich bei dauernder Zunahme der Stauung diese Grenze überschritten würde und nun auch in der Art. pulm. und dem rechten Ventrikel in Form von Drucksteigerung zum Ausdruck kommen würde. Wenn es bei den akuten Tierversuchen nicht hierzu kommt, dann liegt das vermutlich daran, daß der rechte Ventrikel von den Venen her nicht mehr genügend viel Blut erhält, um die Lungengefäße immer mehr vollzupumpen, denn infolge des Strömungshindernisses wird ja der Blutzufluß zum Körperkreislauf erheblich beeinträchtigt.

Dieser mangelnden Blutfülle des rechten Herzens kann man im Experiment auf zweierlei Weise entgegenwirken: Durch Verengerung des ganzen Kreislaufs oder durch Vermehrung der Blutmenge. Die erste Bedingung, die Verengerung des ganzen Kreislaufs, läßt sich am einfachsten durch Adrenalin erreichen. Kurve 2 zeigt, daß Aortenkompression auf der Höhe der Adrenalinwirkung in der Tat eine sehr viel stärkere Drucksteigerung in der Art. pulm. zur Folge hat. Er stieg im einen Versuch von 3—32 auf 23—45, in einem anderen von 10—40 auf 20—55, also zu Höhen, die weder durch Aortenkompression noch durch Adrenalin allein erreicht werden.

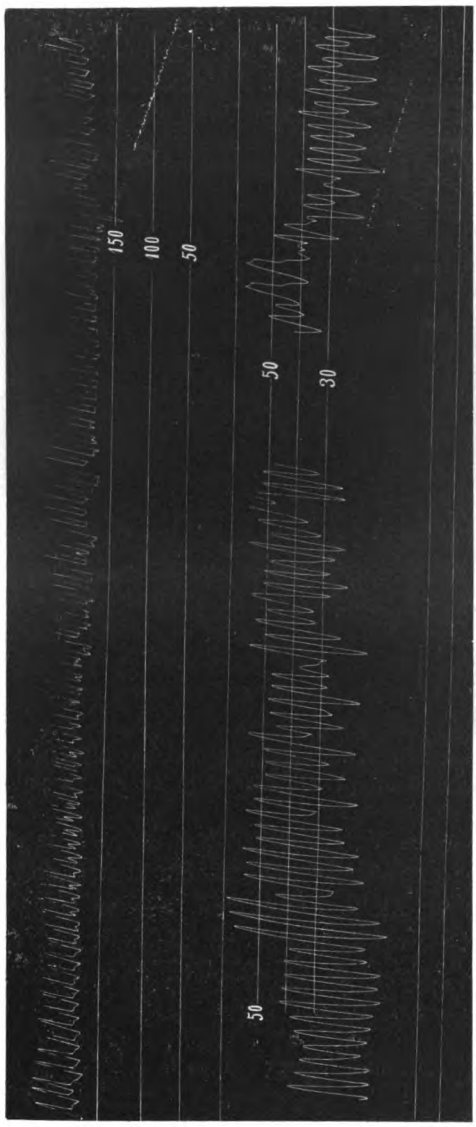
Ebenso deutlich zeigte sich der Druckanstieg in der Lungenarterie, wenn durch Salzwasserzufluß in die Jugularvene für genügenden Zufluß zum rechten Herzen gesorgt wurde. Unter dem Einfluß der kontinuierlichen Flüssigkeitszufuhr stieg der Druck im kleinen und großen Kreislauf anfangs rascher, später langsamer an. Aufblasen eines in den linken Vorhof eingeführten Ballons hatte jetzt eine Hebung des Pulmonalisdruckes um wenigstens 10 cm zur Folge, und zwar auch dann, wenn der Carotisdruck nur um ein geringes Maß absank, die Verlegung des linken Vorhofs also nur relativ geringfügig war.

Stärkere Aufblasung, welche den Carotisdruck immerhin nur um 20—30 cm herabsetzte, bewirkte ein noch stärkeres Ansteigen des Pulmonalisdruckes (s. Kurve 3).

Diese letzten Versuche sprechen dafür, daß in den früheren Versuchsreihen in der Tat nur der Mangel an ausreichendem Zufluß die Ursache dafür bildete, daß Rückstauung vom linken Herzen her zu so geringem Druckanstieg in der rechten Kammer und der Art. pulm. führte.

Dieser Mangel an ausreichendem Zufluß ist bei den akuten Tierversuchen bedingt durch die kaum zu vermeidende starke Beeinträchtigung des großen Kreislaufs.

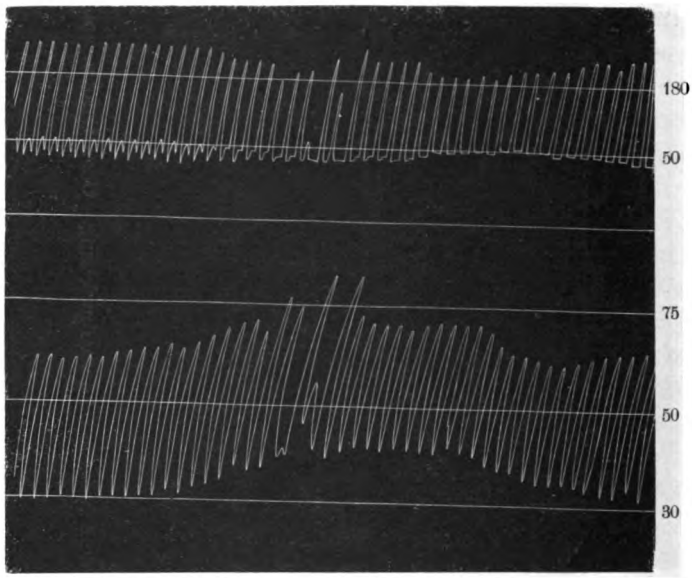
Bei der chronischen Insuffizienz des linken Herzens in der menschlichen Pathologie liegen diese Verhältnisse ganz anders. Hier



Kurve 2. Kompression der Aorta desc. während Adrenalinwirkung. Oben Carotis, unten Art. pulm.

kommt es nie zu so hochgradiger Beeinträchtigung in der Blutversorgung des großen Kreislaufs, und somit wird auch die rechte Kammer immer ausreichenden Zufluß von den Venen her erhalten,

um die Lungenblutwege genügend füllen zu können. Hiezu kommt, daß bei chronischer Stauung die Blutmenge im ganzen sehr wahrscheinlich zumeist zunimmt[1]). Durch diese Umstände ist aber die wesentliche Vorbedingung dafür erfüllt, daß Blutstauung vom linken Herzen her zu Drucksteigerung in der rechten Kammer führe. Daß solche Drucksteigerung, wenn sie andauert, zu Muskelhypertrophie führen muß, ist eine uns geläufige Vorstellung.



Kurve 3. Kontinuierlicher Salzwassereinlauf in die V. jugularis; Ballonaufblasen im linken Vorhof. Oben Carotis, unten Art. pulm.

Die beschriebenen Versuche scheinen mir somit zu zeigen, daß die Ergebnisse der experimentellen Studien sich ohne Zwang mit der alten Vorstellung in Einklang bringen lassen, wonach die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Mitralfehlern und anderen Fällen von Schwäche des linken Herzens eine direkte Folge der Rückstauung des Blutes im kleinen Kreislauf ist.

1) Vgl. Krehl, Herzmuskelerkrankungen S. 161.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz.

Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung.

Von

O. Loewi.

(Mit 16 Kurven.)

Eine frühere Untersuchung aus diesem Institut (v. Konschegg 1) hatte sich die Aufgabe gesetzt festzustellen, ob die Wirksamkeit von Digitaliskörpern an die Anwesenheit von Kalzium geknüpft ist oder nicht. Es konnte gezeigt werden, daß ein durch Durchströmung mit kalziumfreier Ringerlösung stillgestelltes Herz durch Strophanthin wieder zum Schlagen gebracht wird. Ferner beobachtete Clark (2), daß die Kontraktionen eines in der gleichen Lösung schwach schlagenden Herzens durch Digitoxin verstärkt werden. Durch diese beiden Untersuchungen war zum erstenmal grundsätzlich erwiesen, daß Digitaliskörper auch bei Fehlen von Kalzium in der Durchströmungsflüssigkeit wirken können.

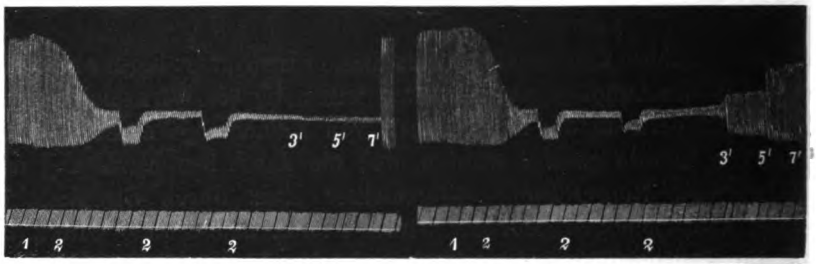
Seitdem wurde der Nachweis erbracht, daß nicht nur dem Kalzium in der Speisungsflüssigkeit, sondern auch dem im Herzen enthaltenen u. U. eine hohe physiologische Wirksamkeit zukommt (Boehm 3, Arima 4). Die vorliegende Untersuchung stellte es sich zur Aufgabe, unter Berücksichtigung dieses Befundes die gegenseitigen Beziehungen zwischen Kalzium und Digitaliskörpern noch einmal genau zu untersuchen.

Die Herzen arbeiteten an der Straubschen Kanüle. Als normale Speisungsflüssigkeit diente Ringersche Lösung von der Zusammensetzung: NaCl 0,6%, $CaCl_2$ (krystallisat.) 0,02%, KCl 0,01%, $NaHCO_3$ 0,01%. Das ausschließlich angewandte Strophanthin war g-Strophanthin krystallisat. (Thoms). Während des Versuchs wurde dauernd Sauerstoff eingeleitet. Wo nichts Besonderes vermerkt, wurden ungarische Eskulenten verwandt. Die Mehrzahl der Versuche wurde von November bis Anfang März ausgeführt.

Die Wirkung von Strophanthin in kalziumfreier Ringerlösung [1].

Die Versuche wurden in der Regel folgendermaßen ausgeführt: Das bis zur Entfernung mit freiem Auge sichtbarer Blutteile mit Ringerlösung gewaschene Herz wurde solange in dieser schlagen gelassen — die Füllung betrug 1 Kubikzentimeter — bis Schlagvolum und -zahl bei längerer Beobachtung konstant blieben. Dann wurde die Füllung mittels Pipette entfernt und durch strophanthinhaltigen R.o.Ca [1]) ersetzt; um noch von der vorgängigen Ringerspeisung vorhandenes Ca möglichst gründlich zu beseitigen, wurde dann im Abstand von je einer Minute noch zweimal gewechselt und nunmehr der Ablauf der Wirkung beobachtet.

Beschickt man in dieser Weise ein Herz mit strophanthinfreiem R.o.Ca, so nimmt die Pulsgröße rasch bis auf ein Minimum ab und



Kurve 1. *1* Ringerlösung. *2* Ringerlösung ohne Ca = R.o.Ca.

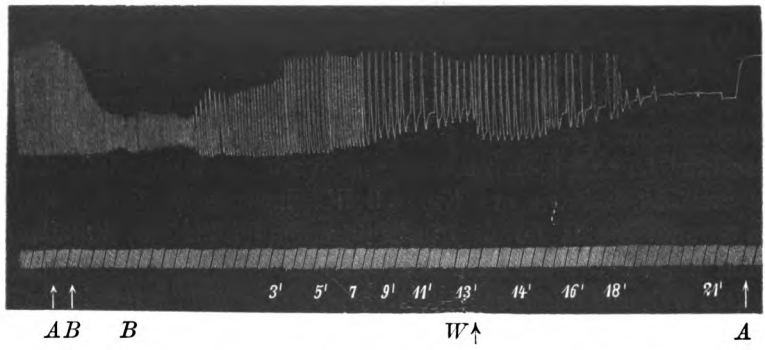
Kurve 2. *1* Ringerlösung. *2* R.o.Ca + 0,01 mg Strophanthin im Kubikzentimeter.

es tritt im Lauf von 30 Minuten keine Besserung der Herzaktion ein (Kurve 1).

Ganz anders, wenn die kalziumfreie Ringerlösung Strophanthin enthält (Kurve 2). Zunächst ist dann das Bild das gleiche wie in strophanthinfreiem R.o.Ca. Gewöhnlich schon von der dritten Minute nach der ersten Einfüllung aber an beginnt die Fußlinie abzusinken, die Kopflinie anzusteigen: es nimmt also die systolische Zusammenziehung zu. Das Absinken der Fußlinie ist nicht ohne weiteres als Zunahme der diastolischen Ausdehnung zu deuten. Es kann bei der hier geübten Häkchenschreibung auch die Folge von Formveränderungen des Herzens sein infolge veränderter Füllungsverhältnisse (vgl. z. B. das Absinken der Fußlinie infolge Entleerung des Inhalts, Kurve 1 und 2). Aus diesem Grunde streifen wir in dieser Untersuchung die diastolische Digitaliswirkung nur nebenbei.

1) Im folgenden öfters abgekürzt R.o.Ca (Ringer ohne Kalzium).

Später tritt dann, und zwar im Gegensatz zur Wirkung von Strophanthin in Ringer ganz regelmäßig Halbierung, weiter Unregelmäßigkeit der Schlagfolge und -größe, schließlich Stillstand in Mittelstellung ein. Auch nach großen Gaben (vgl. Kurve 3) entwickelt sich nie die für die Digitaliswirkung beim Frosch so charakteristische maximale systolische Kontraktur; der Unterschied eben wirksamer (0,001 mg pro Kubikzentimeter) und ganz großer (0,1 mg pro Kubikzentimeter) Dosen äußert sich nur darin, daß die genannten Vergiftungserscheinungen als Halbierung, Unregelmäßigkeit und Stillstand früher oder später eintreten. Bei größeren Dosen kommt es mitunter allerdings zu einer Erhebung der Fußlinie, also zur Andeutung



Kurve 3. *A* Ringer. *B* R.o.Ca + 0,1 mg Strophanthin im Kubikzentimeter. *W*↑ Füllungswechsel.

einer Kontraktur (Kurve 3 vor *W*↑); diese wird aber sofort behoben durch Auswechslung der Füllung gegen frische (Kurve 3 *W*↑). Die Bedeutung dieses Befundes wird später erörtert. Nebenbei sei bemerkt, daß die geschilderten Erscheinungen ebenso eintreten, wenn statt in kalziumfreier Ringerlösung das Strophanthin in kalzium- und kaliumfreier Lösung angewandt wird.

Aus dem Bisherigen geht hervor, daß auch bei kalziumfreier Nährlösung die Vergrößerung der Systole bei mindestens unveränderter Diastole, ferner die Änderungen des Rhythmus, als Halbierung und Irregularitas, zustande kommen; erstere ist sogar gerade unter der Bedingung kalziumfreien Regimes so deutlich, daß sie sich für Demonstrationen z. B. für Vorlesungszwecke ganz besonders eignet. Es kommt dagegen unter der gleichen Bedingung nicht zur Entwicklung der charakteristischen Kontrakturwirkung.

Es lassen sich also die toxische Kontrakturwirkung einer- und die therapeutische sowie rhythmusändernde Wirkung andererseits getrennt darstellen, je nachdem man Strophanthin in kalziumhaltiger oder -freier Lösung anwendet.

A. Kalzium und Kontrakturwirkung.

Die bedeutsame Beobachtung, daß die Kontrakturwirkung ohne Kalzium in der Speisungsflüssigkeit nicht zustande kommt, also an die Anwesenheit von Kalzium in dieser gebunden ist, bedarf einer genaueren Untersuchung. Zunächst ist die oben erwähnte, in Kurve 3 illustrierte Erscheinung aufzuklären, daß in von vornherein kalziumfreier Lösung mitunter nach großen Gaben eine Andeutung von Kontraktur zustande kommt; sie erklärt sich zwanglos aus der von Boehm (3) und Arima (4) gemachten Beobachtung, daß das Herz längere Zeit mit der gleichen kleinen Flüssigkeitsmenge beschickt, wie es bei der hier gewählten Versuchsanordnung der Fall, an diese nachweisbare Kalziummengen aus seinem Bestand abgibt. Daß diese wirklich die Kontraktur bedingen, wird streng dadurch bewiesen, daß, wie bereits erwähnt und wie aus Kurve 3 $W\uparrow$ hervorgeht, Entleerung des Inhalts und Ersatz durch frische strophanthinhaltige, kalziumfreie Lösung die Kontraktur momentan behebt.

Des weiteren untersuchte ich den Grad der Abhängigkeit der Kontrakturwirkung einmal von der Größe der Strophanthindose, andererseits von der Menge des in der Füllflüssigkeit vorhandenen Kalziums.

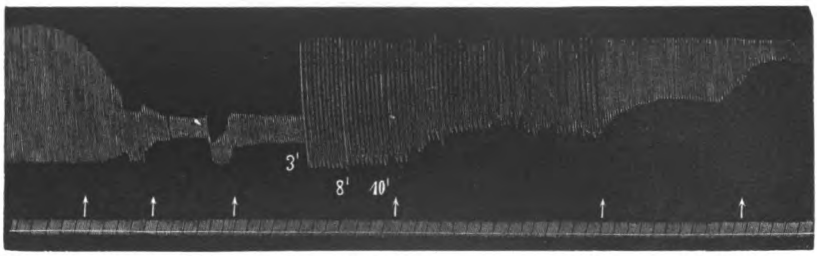
Die Abhängigkeit des Eintritts der Kontrakturwirkung von der Größe der Strophanthinkonzentration geht schon daraus hervor, daß unter einer gewissen Dose die Kontrakturwirkung ausbleibt (vgl. Werschinin 6, Straub 5). Auf das gleiche Moment ist wohl zurückzuführen, daß die Kontrakturwirkung regelmäßig erst einige Zeit — offenbar entsprechend der Vertiefung der Strophanthinwirkung — nach der therapeutischen einsetzt und allmählich an Stärke zunimmt. Es wird dies auch durch Versuche bewiesen, wobei in den verschiedenen Stadien der Strophanthinwirkung die gleiche Menge Ca der Füllung zugefügt wurde: der Kontrakturreffekt nimmt ceteris paribus mit der Dauer der Strophanthinwirkung zu.

In den folgenden Versuchen wurde die Abhängigkeit des Grades der Kontraktur von der Ca-Konzentration untersucht. Zu diesem Zweck wurden nach Eintritt der Strophanthinwirkung in Ca-freier Lösung dieser verschiedene Konzentrationen an Ca erteilt (Kurve 4).

Aus dem Versuch geht hervor, daß bei gegebener Strophanthindose einer bestimmten Kalziumkonzentration ein bestimmter Grad der

Kontraktur entspricht. In diesem Versuch tritt fast maximale Kontraktur erst bei einer der des Ringer entsprechenden Kalziumkonzentration ein.

Schon Werschinin (8) hat gezeigt, daß Ca den Eintritt des systolischen Stillstandes beschleunigt. Unsere Versuche gehen über dies Ergebnis weit hinaus: sie zeigen, daß Ca nicht eine, sondern die Bedingung für den Eintritt der Kontraktur ist: ohne Ca keine Kontraktur. Ihr Grad ist abhängig von der Ca-Konzentration. Andererseits muß auch bei Ca-Gegenwart die Strophanthindose eine gewisse Größe haben, sonst bleibt die Kontraktur aus. Bei sehr kleinen Strophanthindosen genügt die Kalziumkonzentration des Ringer nicht, bei größeren Strophanthindosen genügt schon eine minimale



R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin + 0,01 mg $CaCl_2$ + 0,05 mg $CaCl_2$ + 0,1 mg $CaCl_2$

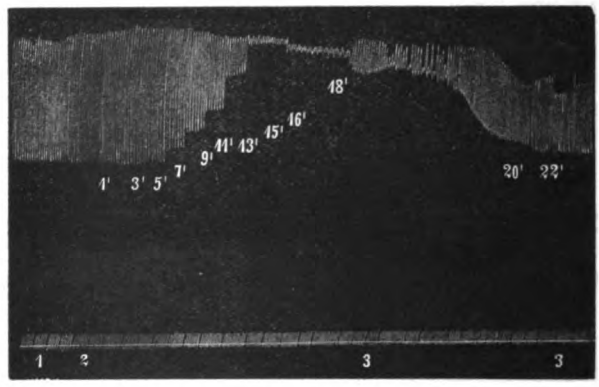
Kurve 4.

Konzentration an Ca die Kontraktur zu bewirken. Damit ist gleichzeitig auf einfache Weise der vielfach erörterte Gegensatz zwischen der sog. diastolischen Wirkung kleiner und der systolischen Wirkung großer Strophanthindosen erklärt: kleine Dosen genügen nicht — es wäre denn bei besonders hoher Kalziumkonzentration — die Kalziumkontraktur hervorzurufen, und so bleibt das Herz stehen, wie wenn bei großen Dosen kein Kalzium vorhanden ist. (Im übrigen vgl. unten S. 153 f.)

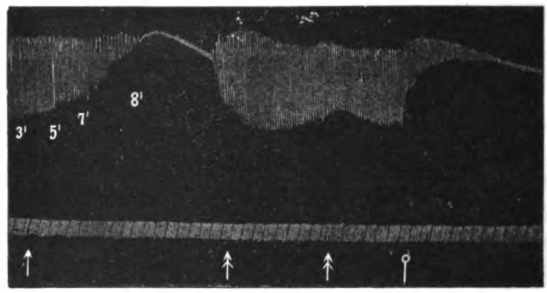
Straub (a. a. O.) hat gezeigt, daß der einmal eingetretene systolische Stillstand durch die Entfernung des Strophanthin nicht zu beseitigen ist: Auswaschen des systolisch stillstehenden Herzens war wirkungslos. Nach den bisherigen Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung war aber zu erwarten, daß der systolische Stillstand, als ausschließlich durch die Gegenwart von Kalzium bedingt, sich durch dessen Entfernung müsse beheben lassen. Das ist in der

Tat der Fall: kalziumfreier Ringer hebt den Stillstand momentan auf[1]) (Kurve 5 und 5a), auch wenn er durch sehr hohe Dosen bewirkt war.

Kurve 5a bestätigt gleichzeitig die Beobachtung Clarks, daß auch nach wiederholter Auswaschung mit R.o.Ca durch wenig Ca der Stillstand sich wieder herstellen läßt. Es ist also, wie nicht



Kurve 5. *1* Ringer. *2* + Strophanthin 0,2 mg. *3* R.o.Ca.



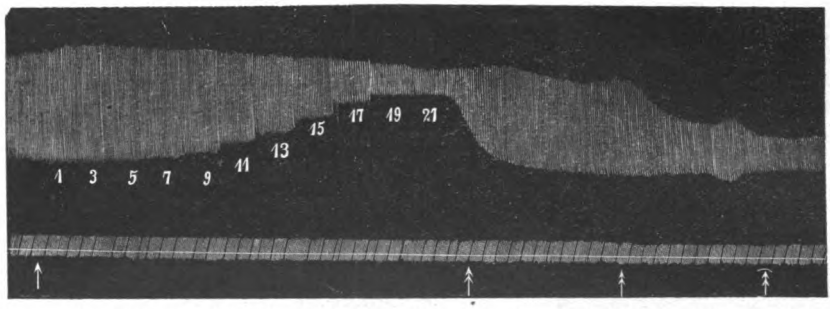
Kurve 5a. ↑ 3 Minuten nach Einfüllung von Ringer + 0,05 mg Strophanthin. ↟ R.o.Ca. ♀ + 0,1 mg $CaCl_2$.

anders zu erwarten stand, das Strophanthin noch im Herzen geblieben, und nicht dessen Entfernung ist Ursache der Aufhebung des Stillstandes. Bewiesen wird dies erst recht dadurch, daß, wie kalziumfreie Ringerlösung ohne Strophanthin, die gleiche mit Strophanthinzusatz die Kontraktur ebenso aufhebt (Kurve 6).

---

1) Da der Ventrikel kontrahiert, ist es zweckmäßig, das erstemal den kalziumfreien Ringer in den Ventrikel einzupressen.

Ebenso wie kalziumfreie Ringerlösung hebt auch Oxalat den Stillstand momentan auf, doch wird darüber erst weiter unten genauer berichtet.



Kurve 6. ↑ Ringer + 0,02 mg Strophanthin. ↟ R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin.

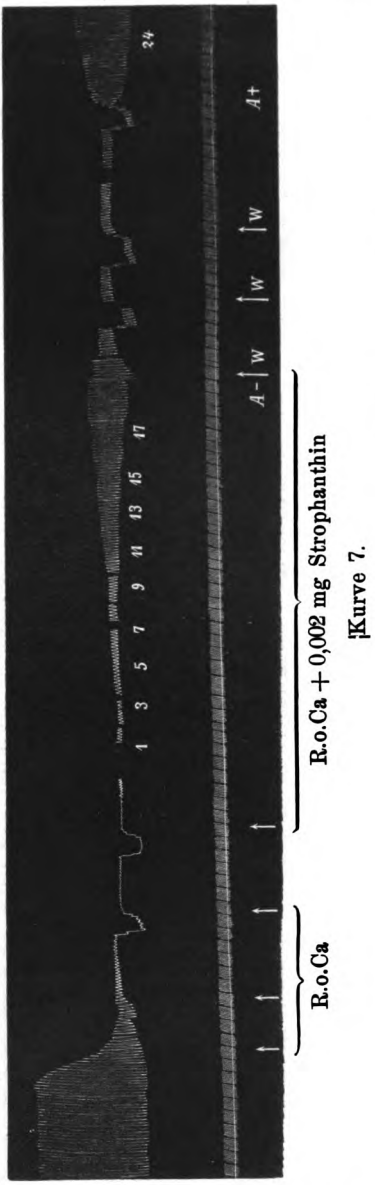
B. Kalzium und therapeutische Wirkung.

Die Tatsache, daß wohl die therapeutische Wirkung, nicht aber die Kontrakturwirkung in kalziumfreier Lösung eintritt, legte a priori den Gedanken nahe, daß erstere auch ohne Kalzium zustande kommt. Immerhin lag auch die Möglichkeit vor, daß der Unterschied nur ein quantitativer sei, derart, daß die Kontrakturwirkung an die Gegenwart von mehr Kalzium gebunden sei als die therapeutische, daß aber auch letztere nur bei Kalziumgegenwart zustande komme; und auch bei Durchströmung mit kalziumfreier Lösung ist ja immer noch Kalzium in verhältnismäßig großer Menge im Herzen selbst vorhanden.

Zunächst fiel mir auf, daß so kleine Strophanthindosen (0,002 mg pro Kubikzentimeter), die zur Hervorrufung einer Kontrakturwirkung in Ringerlösung nicht genügen, doch die therapeutische Wirkung in Ca-freiem Ringer aufweisen (Kurve 7).

Bei der von mir gewählten Versuchsanordnung lag nun die Möglichkeit vor, daß diese Wirkung nur dadurch zustande käme, daß Kalzium vom Herzen an die Füllflüssigkeit sei abgegeben worden. In der Tat hob Ersatz der Füllflüssigkeit durch frische strophanthinhaltige kalziumfreie Ringerlösung die therapeutische Wirkung völlig auf (Kurve 7 $W\uparrow$). Andererseits stellt sie der auf der Höhe der therapeutischen Wirkung entnommene Inhalt ($A-$) wieder her ($A+$). Danach ist also auch die therapeutische Wirkung, mindestens sehr kleiner Strophanthindosen, an die Gegenwart von Kalzium in der Lösung gebunden.

Anders bei Anwendung größerer Strophanthindosen: hier wird durch Ersatz der Füllflüssigkeit durch frische Lösung (Kurve 8 *W*) zwar meist eine Verkleinerung der Systolen herbeigeführt, aber sie bleiben immer noch größer als in strophanthinfreier, kalziumfreier Ringerlösung. Die therapeutische Wirkung größerer Dosen kommt also auch ohne Anwesenheit von Kalzium in der Füllflüssigkeit zustande. Da nicht anzunehmen, daß die Wirkung größerer und kleinerer Mengen grundsätzlich verschieden sei, lag nur die Möglichkeit vor, daß bei größeren, darum wirksameren Dosen die im Herzen vorhandene Kalziummenge zur Hervorrufung der therapeutischen Wirkung genüge. Dies war nur derart zu prüfen, daß festgestellt wurde,



Kurve 7.

Kurve 8. *A* R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin. *W* Waschung mit R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin.

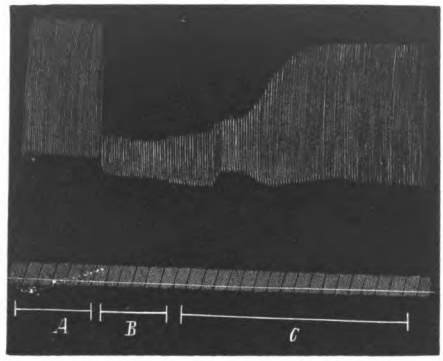
ob auch an völlig Ca-freiem Herzen die therapeutische Strophanthinwirkung noch zustande käme. Zur Kalziumbefreiung waren zwei Wege

einzuschlagen: einmal konnte der Versuch gemacht werden, das Kalzium völlig auszuwaschen, ferner, es durch Fällung mit Oxalsäure unwirksam zu machen.

Strophanthinwirkung am kalziumfreien Herzen.

a) Versuche am ausgewaschenen Herzen.

Arima und Böhm haben, wie bereits erwähnt, gezeigt, daß ein mit alkalischer Kochsalzlösung beschicktes Herz nach einiger Zeit sich von selbst erholt, wofern man ihm seine ursprüngliche Füllung beläßt und haben weiter nachgewiesen, daß diese Selbsterholung Folge davon ist, daß das Herz aus seinem Bestand für die Kontraktion notwendige Bestandteile, darunter Kalzium, an die Füll-



Kurve 9. *A* Bei Versuchsbeginn in Ringer. *B* Nach langem Auswaschen des Herzens mit Ringer. *C* Nach Zufügung von Ätherextrakt zum Ringer.

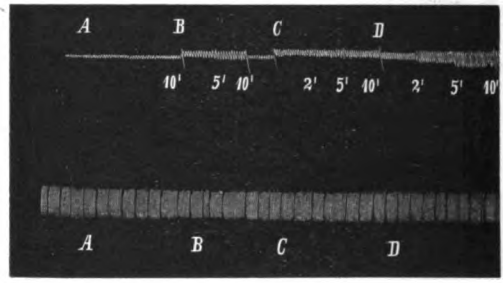
flüssigkeit abgibt. Durch wiederholte Erneuerung der Füllung gelangt man schließlich dahin, daß das Herz sich nicht mehr erholt. Ursache ist nicht nur die Erschöpfung an abzugebenden Salzen, sondern auch an ätherlöslichen Substanzen (Clark 7), die die Erregbarkeit des Herzens für Salze gewährleisten. Ist das Herz in einen Zustand gekommen, in dem selbst Ringerlösung nur noch schwache Pulse bewirkt, so bringt ein Zusatz von ätherlöslichen Substanzen des Serums, die ohne die Gegenwart von Kalzium und Kalium, also in NaCl-Lösung unwirksam, wieder völlig normale Kontraktionen hervor (Kurve 9).

Ich habe nun Herzen so lange mit alkalischer Kochsalzlösung erschöpft, bis keine Spontanerholung mehr eintrat (Kurve 10 *A*). Wurde jetzt ätherextrakthaltige NaCl-Lösung eingefüllt, so wurden die Pulse etwas größer (Kurve 10 *B*), es war also doch noch eine

Spur Salz da, für die das Herz ohne Ätherextrakt aber nicht mehr erregbar war. Strophanthinhaltige NaCl-Lösung war in diesem Stadium ganz ohne Wirkung (Kurve 10 *C*). Wurde ihr aber Ätherextrakt zugefügt, so trat eine deutliche Vergrößerung der Pulse ein (Kurve 10 *D*).

Die Versuche beweisen nur, daß ebenso wie Kalzium auch Strophanthin zu seiner Wirksamkeit der Anwesenheit ätherlöslicher Substanzen bedarf; sei es nun, daß die Strophanthinwirkung an die wirksame Gegenwart von Kalzium gebunden ist, oder von diesem unabhängig an das Vorhandensein ätherlöslicher Substanz.

Auf unsere Frage, ob auch ohne Kalzium im Herzen Strophanthin wirken kann, geben die Versuche keine entscheidende Antwort, war doch Ca noch spurenweise vorhanden. Versuche bis zur völligen Befreiung des Herzens von Kalzium, erkennbar daran, daß auch die



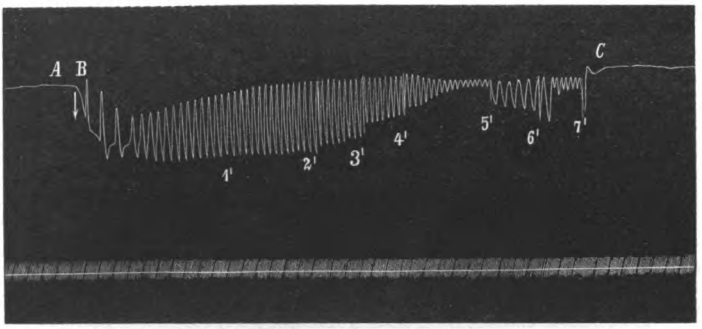
Kurve 10. Herz nach stundenlanger Erschöpfung mit alkalischer NaCl-Lösung. *A* NaCl-Lösung. *B* NaCl-Lösung mit Ätherextrakt. *C* NaCl-Lösung mit 0,02 mg Strophanthin. *D* NaCl-Lösung mit 0,02 mg Strophanthin und Ätherextrakt.

Zufügung von Ätherextrakt keine Spur von Erholung mehr brachte, führte ich in großer Zahl aus; in den meisten war in diesem Stadium auch Strophanthin trotz Gegenwart von Ätherextrakt wirkungslos. Ich halte aber dies Ergebnis nicht für vollbeweisend, da in diesem Stadium eine halbwegs regelmäßige Herztätigkeit nicht mehr bestand. Immerhin ist ihr Ergebnis eine Stütze für das der folgenden Versuche, in denen ich das Herz durch Oxalsäure von Kalzium zu befreien suchte.

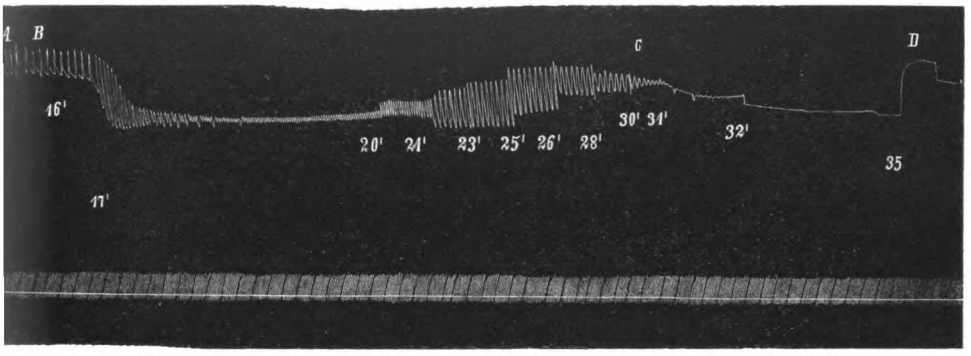
b) Oxalsäure und Strophanthinwirkung.

Ich habe bereits mitgeteilt, daß der systolische Strophanthinstillstand ebenso wie durch kalziumfreie Ringerlösung auch durch Oxalatlösung aufgehoben wird (0,5% Natr. oxal. in kalziumfreier Ringerlösung, deren NaCl-Gehalt entsprechend herabgesetzt war).

Während aber nach Aufhebung des Stillstandes durch kalziumfreie Ringerlösung das Herz dauernd die für diese Diätform charakteristischen, kleinen Kontraktionen ausführt (s. Kurve 6), kommt es bei Aufhebung des Stillstandes durch Oxalatlösung nur ganz vorübergehend zu diesen: nach 1 oder 2 Minuten werden die Pulse immer größer, schließlich bildet sich sogar oft die charakteristische Kon-



Kurve 11a. *A* Systolischer Stillstand nach 0,02 mg Strophanthin (Tempor.). *B*↓ R.o.Ca + 0,5% Oxalat. *C* Ringerlösung.



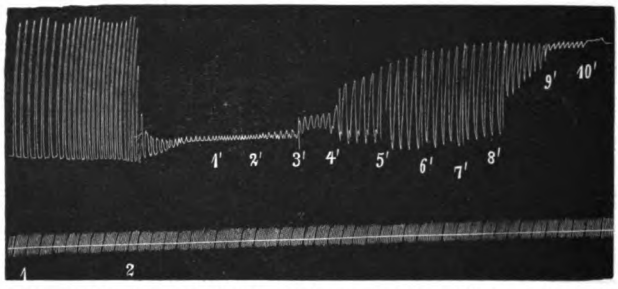
Kurve 11b. *A* Starke systolische Kontraktur nach Strophanthin (0,02 mg). *B* R.o.Ca + 0,5% Oxalat + 0,02 mg Strophanthin. *C* 1% Oxalat + 0,02 mg Strophanthin. *D* Ringerlösung.

traktur aus, und es kann sogar zu einem typisch systolischen Stillstand kommen (Kurve 11a), häufiger zu einem Stillstand in Mittelstellung (Kurve 11b).

Da ein mit Oxalat beschicktes Herz sonst niemals spontan sich wieder erholt, kann also die eben geschilderte auffällige Erscheinung nur durch den Zustand bedingt sein, in den Strophanthin das Herz versetzt hat. Da wir nun gesehen haben, daß sonst die Strophanthin-

kontraktur ohne Kalzium nicht zustande kommt, mußte angenommen werden, daß auch die Kontraktur des oxalsäurevergifteten Herzens durch Kalzium bedingt sei, und zwar schien nur die Möglichkeit gegeben, daß vom Kalziumoxalatniederschlag im Herzen Spuren gelöst sind, die sonst unwirksam während Strophanthinwirkung zur Hervorrufung der Pulse, unter Umständen sogar des systolischen Stillstandes nach Oxalat genügen.

Diese Möglichkeit prüfte ich auf folgende Weise: ich fügte während der therapeutischen Wirkung von Strophanthin in kalziumfreiem Ringer etwas reinstes Kalziumoxalat zu: es trat sehr rasch Kontraktur ein. Damit ist bewiesen, daß in der Tat nur der sonst unwirksame lösliche Anteil des oxalsauren Kalzium unter der Bedingung der Strophanthinwirkung wirksam wird.



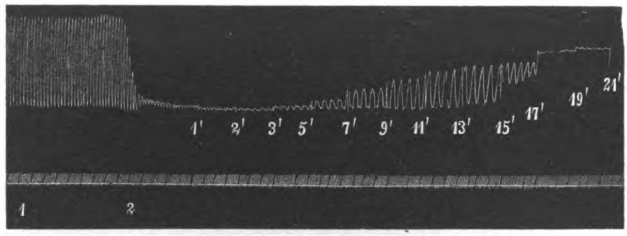
Kurve 12. *1* Ringer. *2* 0,5% oxalsaures Na + 0,02 mg Strophanthin.

Nachdem solchergestalt feststand, daß Oxalat nicht etwa als solches die Strophanthinwirkung hindert, ging ich daran festzustellen, ob nach vorgängiger Oxalatbehandlung des Herzens, und damit möglichster Befreiung von Kalzium, die therapeutische Strophanthinwirkung noch zustande kommt. Zunächst vergewisserte ich mich darüber, daß auch am frischen Herzen bei Kalziumgegenwart Oxalat die Strophanthinwirkung nicht hindert. Ich ließ daher ein frisches Herz erst mit Ringer schlagen, entfernte diesen mittels Pipette und ersetzte ihn durch eine oxalathaltige, kalziumfreie Strophanthinlösung enthaltend NaCl 0,3%, Na Oxalat 0,5%, KCl 0,01%, $NaHCO_3$ 0,01%, Strophanthin 0,002% (Kurve 12).

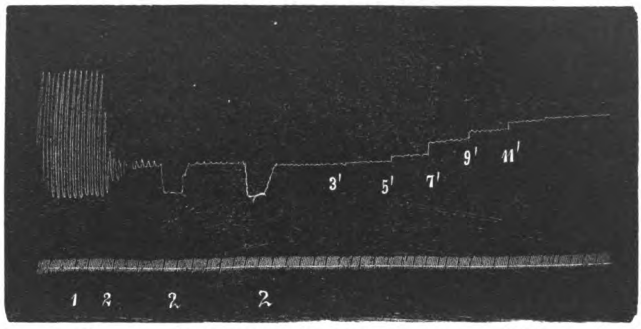
Das Bild ähnelt aufs Haar dem früher mitgeteilten. Es ist wohl unnötig zu sagen, daß die aus dem systolisch stillstehenden Herzen entnommene Lösung in Kalziumchloridlösung einen mächtigen Niederschlag hervorrief. Diese maximale Wirkung von Strophanthin-Oxalat wird keineswegs immer erzielt. Es kommen vielmehr alle Wirkungs-

grade vor. Kurve 12a stellt einen häufigen dar: Stillstand in Mittelstellung. Namentlich im Sommer — herabgesetzte Strophanthinempfindlichkeit — kommt es oft nur zur Andeutung gesteigerter systolischer Kontraktionen, oft nur zu einer eigentümlichen Schrumpfung s. unten (Kurve 12b).

Um den Anteil des Kalziums an dieser Wirkung festzustellen, ging ich nunmehr so vor, daß ich ein frisches Herz zunächst in Ringerlösung schlagen ließ, dann zur möglichsten Entfernung von



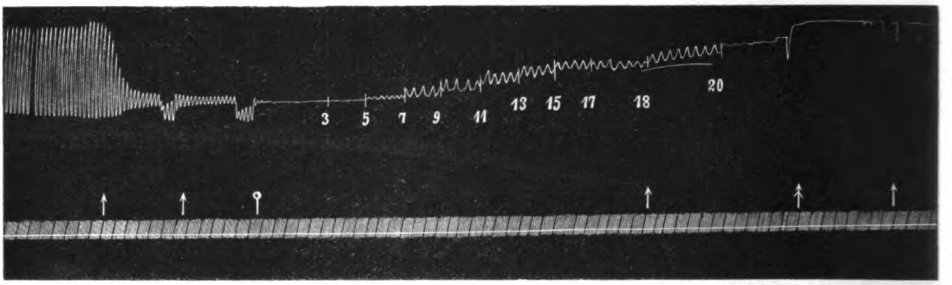
Kurve 12a. *1* Ringer. *2* R.o.Ca + 0,5% Natr. oxal. + 0,02 mg Strophanthin.



Kurve 12b. *1* Ringer. *2* R.o.Ca + 0,5% Natr. oxal. + 0,02 mg Strophanthin.

Resten der Ringerlösung es wiederholt mit kalziumfreier Ringerlösung auswusch. Jetzt erst wurde die Strophanthin-Oxalatlösung eingefüllt. Kurve 13 zeigt, daß auch unter diesen Umständen noch Pulse und systolische Kontraktur auftreten können, wenn auch — entsprechend der gründlichen Auswaschung der Ringerreste, so daß fast nur noch der Kalziumgehalt des Herzens in Betracht kommen konnte — in viel geringerem Maße als bei Anwesenheit von Ca in der Füllung. Oft treten in diesem Fall gar keine Pulse auf, sondern nur eine Erscheinung, die sowohl bei den bisherigen Strophanthin-Oxalatversuchen als auch und zwar als einzige bei den folgenden Versuchen regelmäßig eintrat und dort besprochen wird. Um am noch kalzium-

ärmeren Präparat die Wirkung von Strophanthin festzustellen, ging ich nunmehr so vor, daß ich den Ringer erst wiederholt mit R.o.Ca auswusch, dann Oxalat einfüllte und 5 Minuten im Herzen beließ und dann zur möglichsten Entfernung des danach allenfalls noch entfernbaren Ca wiederum wiederholt mit R.o.Ca auswusch und erst jetzt Strophanthin einwirken ließ. Die dabei erhaltenen Kurven sind identisch mit Kurve 12b. Es traten bei dieser Versuchanordnung niemals Pulse auf, wohl aber kam es allmählich zu einer eigentümlichen zuerst partiellen, dann totalen Starre des Ventrikels; sie ist die regelmäßige Folge der kombinierten Oxalat-Strophanthin-Wirkung am völlig kalziumfreien Herzen. Dabei beobachtet man fast regelmäßig, daß, wenn das Herz nach Maßgabe der Anzeige



Kurve 13. ↑ Auswaschung mit R.o.Ca. ♀ R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin + 0,5% Oxalat. ↟ Ringerlösung.

des Schreibhebels schon stillsteht, noch deutliche seitliche Pulsationen des Ventrikels stattfinden: nur in der Längsrichtung, also von Basis zur Spitze, fehlen sie.

Die eingetretene Starre ist ebenso wie jede andere durch die Kombination Oxalsäure-Strophanthin am kalziumfrei gespeisten Herzen hervorgerufene Kontraktur in keiner Weise mehr zu beheben (s. Kurve 13 ↑ nach ↟).

Aus diesen Versuchen, die sich von denen, wo ohne vorgängige Auswaschung des Ca Strophanthin-Oxalsäure aufs Herz wirkte und wo die therapeutische und Kontrakturwirkung noch eintrat, nur durch das völlige Fehlen von wirksamem Kalzium unterscheiden, geht also hervor, daß auch die therapeutische Wirkung des Strophanthin an die Gegenwart von wenn auch minimalen Ca-Mengen gebunden ist. Der lösliche Anteil des allenfalls aus dem Ca-Bestand des Herzens selbst gebildeten Ca-Oxalats genügt jedenfalls nicht mehr dazu.

Durch all diese Versuche ist eindeutig bewiesen, daß auch die therapeutische Wirkung von Strophanthin an die Anwesenheit von Kalzium gebunden ist.

Nach den mitgeteilten Ergebnissen ist die seinerzeit aus den Versuchen v. Konscheggs gezogene Schlußfolgerung, daß Strophanthin auch am Ca-freien Herzen noch wirkt, entsprechend dem Ergebnis der hier mitgeteilten Versuche dahin richtig zu stellen, daß es wohl bei Fehlen von Ca in der Füllungsflüssigkeit, nicht aber bei Fehlen von Ca im Herzen wirkt; der Schluß war insofern seinerzeit berechtigt, als damals noch nicht bekannt war, daß auch nach lange dauernder Spülung des Herzens mit Ca-freier Lösung noch physiologisch wichtige Ca-Mengen im Herzen enthalten sein können, was erst durch die Versuche von Böhm erwiesen wurde.

Worin liegt die Bedeutung des Ca für die Strophanthinwirkung?

Zwei Möglichkeiten liegen vor:

a) Ca ist eine Vorbedingung für die Strophanthinwirkung.

Die Strophanthinwirkung wäre danach eine Wirkung sui generis, hat nichts direkt mit dem Ca zu tun. Dessen Bedeutung liegt vielmehr darin, daß seine Anwesenheit eine durch keine andere Substanz, allenfalls mit Ausnahme von Sr ersetzbare Vorbedingung der Kontraktionsfähigkeit des Herzens überhaupt ist. Eine derartige Annahme macht dem Verständnis erhebliche Schwierigkeiten; denn wir sahen ja, daß für das Zustandekommen einer beträchtlichen, ja maximalen therapeutischen Strophanthinwirkung die Anwesenheit eines solchen Minimums von Ca genügt (Strophanthin in R.o.Ca), das nicht genügt ohne Strophanthin mehr als eine eben noch angedeutete Herztätigkeit zu unterhalten. Des weiteren würde bei dieser Annahme ein großer Unterschied bestehen zwischen den Bedingungen der Strophanthinwirkung einer-, den der anderen Herzmittel, wie Coffein, Kampfer und Adrenalin andererseits (v. Konschegg a. a. O.), indem diese ebenso wie das normale Herz schon keine Kontraktionen erzeugen, wenn Ca in der Ernährungsflüssigkeit fehlt, unter welcher Bedingung die therapeutische Wirkung von Strophanthin noch zustande kommt. Dieser Unterschied braucht ja nun allerdings kein grundsätzlicher, es könnte auch ein gradueller sein, ähnlich wie der zwischen der therapeutischen und kontrakturierenden Digitaliswirkung. Es bestehen ja auch sonst am Herzen graduelle Unterschiede der Empfindlichkeit für Ca, z. B. für die normale Reizerzeugung und die Ventrikelkontraktion: letztere ist viel empfindlicher gegen Herabsetzung des Ca-Gehaltes.

Ganz unverständlich aber bleibt bei der Annahme, daß Ca nur eine notwendige Vorbedingung für die Strophanthinwirkung ist, der

Erfolg der Oxalsäure-Strophanthinkombination: hierbei sahen wir ja mitunter nicht nur die therapeutische Wirkung, sondern, und zwar in ganz kurzer Zeit, sogar Kontraktur eintreten bei einer so geringfügigen Ca-Konzentration — gegeben durch den löslichen Anteil des Ca-Oxalates — wie sie ohne Oxalatgegenwart nie zu Kontraktionen, geschweige denn zu Kontraktur führt.

b) Die Strophanthinwirkung ist Kalziumwirkung.

Wir kommen nunmehr zur Diskussion der zweiten Möglichkeit: Die Strophanthinwirkung ist keine Wirkung sui generis, und die Bedeutung von Ca für ihr Zustandekommen liegt nicht nur darin, daß die Anwesenheit von Ca Vorbedingung für die Kontraktilität überhaupt ist, sondern darin, daß Strophanthin über Ca wirkt.

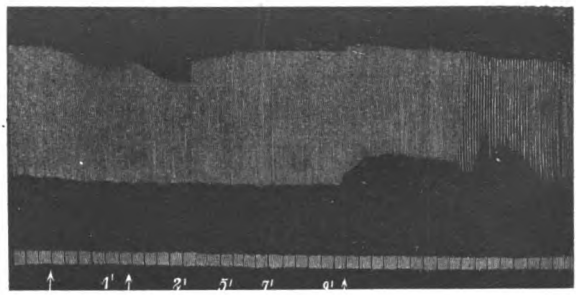
Dieser Zusammenhang könnte nun meines Erachtens nur derart sein, daß die Wirkung des Strophanthin darin besteht, in besonderer Weise das Herz für Ca empfindlich zu machen; danach wäre also, was uns als Strophanthinwirkung erscheint, in Wirklichkeit der Ausdruck einer durch Strophanthinwirkung bedingten gesteigerten Ca-Wirkung.

Wenn dem so ist, müßten sich natürlich mit Ca in entsprechenden Dosen und unter entsprechenden Verhältnissen die gleichen Erscheinungen erzielen lassen wie mit Strophanthin. Der Prüfung dieser Frage haben wir nunmehr näher zu treten.

I. Vergleich der Kontrakturwirkung von Kalzium und Strophanthin.

Sicher ist zunächst, daß sich mit Ca dieselben Kontrakturwirkungen erzielen lassen wie mit Strophanthin. Beim normalen Herzen treten sie bekanntlich regelmäßig ein, wenn das für die normale Herzaktion günstige Verhältnis von Ca zu Kalium in der Ernährungsflüssigkeit durch Steigerung des Ca-Gehaltes oder Herabsetzung des Kaliumgehaltes wesentlich geändert wird (Ringer und viele andere). Aber auch ohne Änderung des Verhältnisses $\frac{Ca}{K}$ durch Steigerung des Ca, also bei dem normalen Verhältnis, wie es in der Ringerlösung gegeben, tritt Kontraktur regelmäßig ein, wenn das Herz zuvor besonders Ca-empfindlich gemacht worden ist. Diesen Zustand können wir z. B. dadurch herbeiführen, daß wir es lange mit alkalischer NaCl-Lösung durchspülen: nachfolgende Speisung mit Ringer führt dann regelmäßig zu Kontraktur verschiedenen Grades (Boehm, Arima a. a. O., Kurve 6 und 7, S. 536). Kurve 14 zeigt, daß selbst sehr

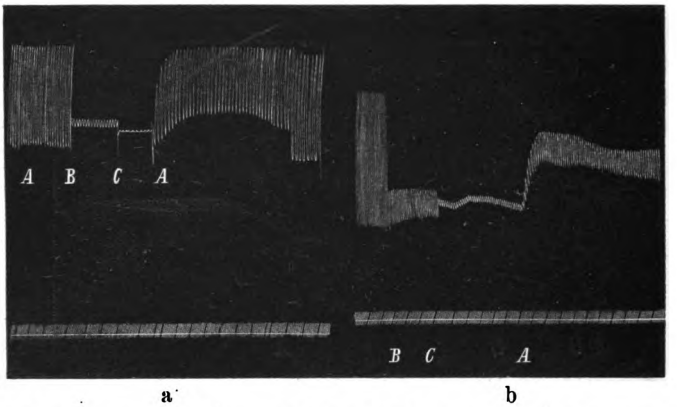
kurze Einwirkung von Ca-freier Lösung das Herz Ca-überempfindlich machen und so Kontraktur und Irregularitas eintreten kann. Diese Kontraktur pflegt allerdings anders als die Strophanthinkontraktur nach einiger Zeit von selbst zu schwinden. Das ist ohne weiteres verständlich, wenn wir bedenken, daß sie ja durch vorgängigen Ca-Mangel bedingt war, der nunmehr in der Ca-haltigen Lösung allmählich ausgeglichen wird. Daß sie im Gegensatz dazu bei Gegenwart von Strophanthin unter der Voraussetzung, daß dies für Ca sensibilisiert, bestehen bleiben muß, ist selbstverständlich. Wir sehen also, daß auch Sensibilierung des Herzens auf anderem Wege zu Kontraktur führt auch bei Wahrung des physiologischen Verhältnisses $\frac{Ca}{K}$. Dagegen besteht nach dem bisherigen



Kurve 14. *A* Ringer. *B* NaCl-Lösung (Natr. bicarb.-haltig).

Stand unserer Kenntnisse ein Unterschied zwischen dem Zustandekommen der Strophanthin- und Ca-Kontraktur insofern, als wohl regelmäßig, wie wir sahen, nach längerer Durchspülung mit NaCl-Lösung, aber niemals nach Durchspülung mit Ca-freiem Ringer, also kaliumhaltiger Lösung, der Übergang zu Ca-haltigem Regime Kontraktur macht. Im Gegenteil! Hat man ein Herz lange mit NaCl durchgespült und will man hindern, daß danach Ca-haltiges Regime (Ringer) zu Kontraktur — übrigens auch Rhythmusänderungen — führt, so braucht man nur ganz kurze Zeit zwischen die NaCl- und Ringerperiode eine solche mit R.o.Ca einzuschalten: diese beugt dem Eintritt der Kontraktur und der Rhythmusstörungen mit Sicherheit vor. Im Gegensatz dazu sahen wir unter Strophanthinwirkung ganz regelmäßig nach vorgängiger Durchspülung mit Ca-freiem Ringer, also kalihaltiger Lösung, nachträgliche Zufügung von Ca von Kontraktur begleitet. Schon Clark fiel dieser Unterschied auf.

Von der Vorstellung ausgehend, daß dieser Unterschied in der Wirkung von Ca einer-, Strophanthin andererseits nach vorgängigem R.o.Ca nur gradueller Art sei, bedingt dadurch, daß Strophanthin das Herz Ca-empfindlicher macht als Durchspülung mit NaCl prüfte ich, ob etwa auch ohne Strophanthin, aber durch möglichst intensive Ca-Entziehung sich der Herzmuskel so Ca-empfindlich machen lasse, daß auch trotz Vorbehandlung mit kaliumhaltiger Lösung Ca Kontraktur auslöse. Zu diesem Behufe ließ ich auf ein Herz Natriumoxalat in R.o.Ca, also kalihaltiger Lösung 5 Minuten einwirken, dann wusch ich wiederholt mit R.o.Ca aus, ließ das Herz 10 Minuten darin schlagen, und jetzt füllte ich Ringerlösung ein: momentan trat jetzt eine deutliche Kontraktur ein (Kurve 15a und b).



a b

Kurve 15a und b. *A* Ringer. *B* R.o.Ca. *C* Natr. oxal. 0,5% in R.o.Ca, dann Auswaschung mit R.o.Ca.

Es gelingt also auch ohne Strophanthin nur durch möglichst intensive Ca-Entziehung das Herz so Ca-empfindlich zu machen, daß auch nach vorgängiger Kaliumbehandlung Kontraktur eintritt. Es gelingt also durch eine ganz andersartige Sensibilierung des Herzens für Ca unter den gleichen Umständen Kontraktur zu erzeugen, wie durch Strophanthin. Danach scheint mir nichts der Anschauung zu widersprechen, daß die Strophanthinkontraktur eine Ca-Kontraktur ist, bedingt durch eine für Ca sensibilisierende Wirkung des Strophanthins, so daß jetzt viel kleinere Ca-Konzentrationen so wirken, wie sonst große; immerhin müssen diese kleineren Ca-Konzentrationen in der Füllungsflüssigkeit vorhanden sein; die im Herzen vorhandene reicht dazu nicht aus. Bei dieser Annahme und bei ihr allein verstehen wir auch unsere Beobachtungen (Kurve 11a, 11b,

12, 12a, 13), daß die Kombination Strophanthin-Oxalsäure unter Umständen zu Kontraktur führt, mit anderen Worten, daß so minimale Mengen von gelöstem Ca, wie diejenigen sind, die der Löslichkeit von Spuren Ca-Oxalates entsprechen und die ohne Strophanthin nicht einmal hinreichen, den diastolischen Stillstand zu hindern, bei Gegenwart von Strophanthin unter Umständen maximal wirksam sein können: Oxalat macht ebenso wie lange fortgesetzte Kochsalzspülung durch Ca-Entziehung das Herz sehr Ca-empfindlich; nehmen wir an, daß Strophanthin das gleiche macht, so kommt es zu einer Summation dieser Wirkung, die uns die obige Erscheinung ohne weiteres verständlich machen würde[1]).

Wir kommen nunmehr zum Vergleich der übrigen Strophanthinwirkungen mit denen des Ca. Auch sie treten, wie wir sahen, nur bei Gegenwart wenn auch geringster Mengen von Ca ein, und es ist danach und überhaupt von vorneherein nicht anzunehmen, daß ihr Mechanismus von dem der Kontrakturwirkung grundsätzlich verschieden ist. In der Tat lassen sich ganz die gleichen Erscheinungen, die die therapeutische — besser nicht kontrakturierende — Strophanthinwirkung charakterisieren, auch ohne Strophanthin erzielen. Bei dieser haben wir zu unterscheiden zwischen der kontraktionsvergrößernden und der den Rhythmus beeinflussenden, verlangsamenden bzw. irregularisierenden.

II. Vergleich der systolischen Wirkung des Kalziums und des Strophanthins.

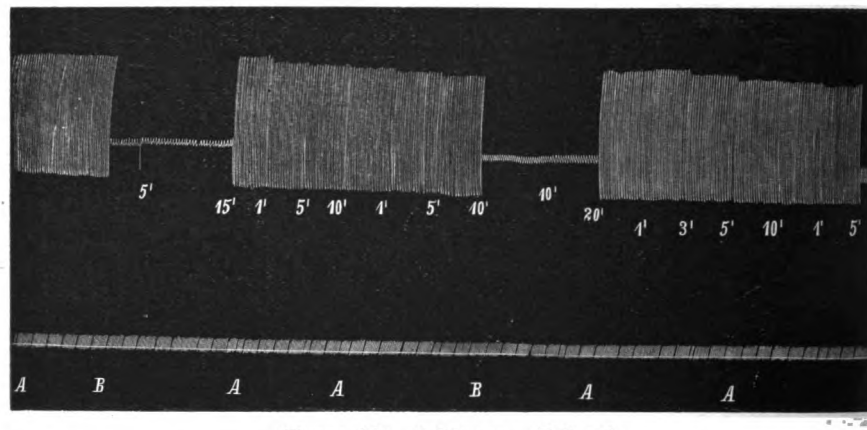
Was die systolische Wirkung anbetrifft, so ist es eine feststehende Tatsache, daß Ca nicht nur die Systole begünstigt[2]), sondern auch, daß ohne Ca eine rechte Systole des Herzens überhaupt nicht zustande kommt, sondern daß diese — und zwar quantitativ — von der Ca-Konzentration abhängt. Die die normale Systole bewirkende Konzentration ist allerdings immer viel größer, als die bei Gegenwart von Strophanthin voll wirksame. Wenn wir die Annahme machen, daß dies die Folge einer Sensibilierung des Ca durch Strophanthin ist, so wäre nachzuweisen, ob auch ohne Strophanthin, aber unter der Bedingung der Ca-Empfindlichkeit Ca stärker kontrahierend wirkt.

1) Es liegt nahe in diesem Zusammenhang auch die Regelmäßigkeit des Auftretens von Halbierung und Irregularitas (s. oben S. 133) auch nach verhältnismäßig kleinen Strophanthindosen bei Ca-freiem Regime im Gegensatz zu Ca-haltigem auf eine Summation der Wirkung von Ca-Empfindlichkeit und Strophanthin zurückzuführen.

2) Es führt bekanntlich auch — wie die Digitaliskörper — zu dem sog. systolischen Plateau.

Ich habe nun schon früher in zahlreichen Versuchen, die zu anderen Zwecken ausgeführt wurden, beobachtet, daß nach längerer Durchspülung des Herzens mit Ca-freier Lösung, also bei Herstellung von Ca-Überempfindlichkeit bei Übergang zu Ringer anfangs die Pulse größer sind als sie vor der Ca-freien Durchspülung waren. Entsprechend der Abnahme der Empfindlichkeit infolge Wegfalls des auslösenden Momentes — Ca-Mangel — nehmen sie allmählich wieder ab.

Kurve 16 diene zur Illustration. Soll, wie hier, der Einfluß von Ca in der Konzentration der Ringerlösung im Zustand der Ca-Empfindlichkeit nur auf die Größe der systolischen Kontraktion gezeigt

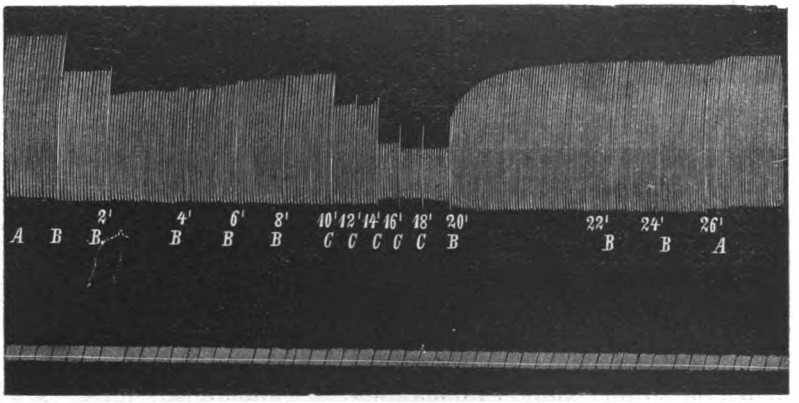


Kurve 16. *A* Ringer. *B* R.o.Ca.

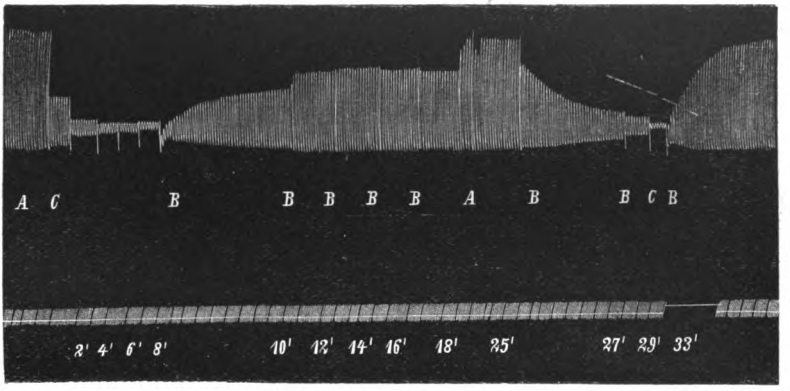
werden, so darf die Kalziumempfindlichkeit nicht mit NaCl-Lösung, sondern sie muß mit kaliumhaltiger Lösung hergestellt werden, da sonst (s. Kurve 14) ja Kontraktur und Irregularitas eintritt, Umstände, die die Beurteilung der Kontraktionsgröße unmöglich machen. Kalium dagegen hindert ja das Zustandekommen von Kontraktur und Irregularitas.

Deutlicher noch zeigt sich die größere Wirkung von Ca nach längerer Ca-freier Durchspülung, also bei Sensibilierung des Herzens für Ca, wenn nicht die Wirkung der von vornherein fast optimalen, sondern einer geringeren Ca-Konzentration am normalen und Ca-sensibilisierten Herzen verglichen wird. Hier kann die Empfindlichkeit mittels NaCl-Lösung hergestellt werden, da geringe Ca-Konzentration keine Kontraktur noch Irregularitas hervorruft (Kurve 16a und 16b).

Zum Verständnis der beiden Versuche 16a und b ist folgendes zu bemerken. Schaltet man von Ringerlösung um auf Ringerlösung, die nur $^1/_{10}$ Ca und K enthält $\left(\frac{R}{10}\right)$, so sinkt zunächst die Kontraktionsgröße, um sich dann allmählich wieder zu heben. Wie Böhm



Kurve 16a. *A* Ringerlösung. *B* Ringerlösung $\frac{\text{Ca und K}}{10}$. *C* NaCl-Lösung.



Kurve 16b. *A* Ringerlösung. *B* Ringerlösung $\frac{\text{Ca und K}}{10}$. *C* NaCl-Lösung.

(a. a. O.) gezeigt hat, kann schließlich das Herz in $\frac{R}{10}$ ebenso gut und lange schlagen, wie im gewöhnlichen Ringer. Offenbar geht mit der Zeit die Empfindlichkeit des Herzens gegen die plötzliche Herabsetzung des Ca vorüber. Wird dagegen von Ca-freier Durch-

spülung aus (C) auf $\frac{R}{10}$ umgeschaltet, so wächst die Pulsgröße momentan sehr stark an, und die Pulse sind viel größer, als sie es beim Übergang von Ringer zu $\frac{R}{10}$ sind: die Ca-freie Durchspülung macht also das Herz sehr empfindlich für die geringe Ca-Konzentration von $\frac{R}{10}$. Besonders lehrreich ist der Vergleich in Fig. 16 b der Pulsgröße vor A 16′ und nach A 27′, also bei gleichem Regime $\left(\frac{R}{10}\right)$, das eine Mal bei bestehendem Ca-Mangel (nach NaCl), das andere Mal nach aufgehobenem (durch Ringer).

Es gelingt also, durch Ca-Sensibilierung des Herzens mittels Ca-freier Durchspülung in ähnlicher Weise die systolische Wirkung kleiner Ca-Dosen zu steigern, wie dies für Strophanthin charakteristisch ist.

Die mitgeteilten Versuche erlauben uns übrigens auch einen quantitativen Vergleich der Wirkung der Ca-Empfindlichkeit, das eine Mal hervorgerufen durch Strophanthin, das andere Mal durch Ca-freie Durchspülung des Herzens auf die Wirkung des Ca zu ziehen. Wir erzielen nämlich Kontraktur bei Gegenwart größerer Ca-Konzentration durch größere Strophanthingaben oder durch Ca-Sensibilierung durch NaCl; nur Vergrößerung der Systole bei Gegenwart kleiner Ca-Konzentration ebenfalls durch größere Strophanthingaben oder durch Ca-Sensibilierung durch NaCl, ferner bei Gegenwart größerer Ca-Konzentration durch kleine Strophanthingaben oder durch R.o.Ca. Es ergibt sich also, daß größere Strophanthindosen so wirken, wie Ca-Entziehung durch Durchspülung mit NaCl-Lösung, kleinere Strophanthindosen so wie Durchspülung mit kaliumhaltiger, Ca-freier Lösung (R.o.Ca).

III. Vergleich der frequenzändernden Wirkung des Kalziums und des Strophanthins.

Wir kommen nunmehr zur frequenzändernden Wirkung von Strophanthin: sie äußert sich bekanntlich in Verlangsamung, schließlich Halbierung und Irregularitas. Die gleichen Erscheinungen beobachten wir auch als Ca-Wirkung (Boehm, eigene Versuche), und zwar sowohl bei Steigerung der Ca-Konzentration der Speisungsflüssigkeit, als ganz besonders an Herzen, die durch Spülung mit Ca-freier Lösung Ca-empfindlich gemacht wurden. Bei der Ca- und bei der Strophanthinwirkung kommen bei der Rhythmusstörung die gleichen Über-

leitungsstörungen und Änderungen in der Erregbarkeit und Erregung der ventrikulären Reizbildungszentren ursächlich in Betracht (Rothberger und Winterberg 10). Letzteres Moment bedingt auch die Änderung des Vagusreizeffektes, welche demnach ebenfalls bei Ca- und Strophanthinwirkung qualitativ gleichsinnig sich verhält (Rothberger und Winterberg 10 und 11).

IV. Vergleich der Gegenwirkung von Kalium gegenüber Kalzium und Strophanthin.

Damit sind aber die Analogien zwischen Strophanthin- und Ca-Wirkung noch nicht erschöpft: bekanntlich sind wir in der Lage eine übermäßige Ca-Wirkung mit Kalium zur Norm zurückzuführen. Neuerdings hat Boehm (a. a. O.) hierüber wieder sehr eingehende Beobachtungen angestellt. Nun hat schon v. Konschegg (a. a. O.) gezeigt, daß der gleiche Antagonismus auch zwischen Strophanthin und Kalium existiert.

1. Zusatz von Strophanthin zu Ca-freiem, also kaliumhaltigem Ringer schiebt den Stillstand des Herzens hinaus.

2. Der Stillstand eines Herzens in kalziumfreier Lösung — Kaliumstillstand — wird durch Strophanthin aufgehoben.

Daß es sich in beiden Fällen wirklich um eine dem Kalium antagonistische Wirkung handelt, geht erstens daraus hervor, daß ein in NaCl-Lösung stillgestelltes Herz sich nicht mehr erholt; ferner daraus, daß es gelingt, den durch Steigerung der Kaliumkonzentration in Ringerlösung bewirkten Stillstand des Herzens durch gleichzeitige Anwesenheit von Strophanthin hinauszuschieben, bzw. ein durch die gleiche Lösung ohne Strophanthin stillgestelltes Herz wieder zu beleben. Weiter gelang v. Konschegg auch der Nachweis, daß auch Kalium dem Strophanthin entgegen wirkt, was die Existenz eines wechselseitigen Antagonismus beweist. Hatte er ein Herz durch strophanthinhaltige NaCl-Lösung stillgestellt, so wurde es durch Kalium wiederbelebt. In Fällen schwerer Digitalisvergiftung wäre demnach von der therapeutischen Anwendung von Kaliumsalzen (subkutan, eventuell auch intravenös) ein allerdings nur vorübergehender Erfolg zu erwarten.

Die diastolische Wirkung von Strophanthin.

Von sämtlichen Wirkungen des Strophanthins bleiben außer den bisher erörterten mit denen des Ca verglichenen und gleichsinnig befundenen, nunmehr noch übrig die die Diastole fördernde und der

sogenannte diastolische Stillstand nach kleineren Gaben. Das Studium der ersteren Wirkung sparen wir für eine spätere Untersuchung auf, da die in der vorliegenden benützte Methodik dazu ungeeignet ist.

Was nun den sogenannten diastolischen Stillstand — wir fassen darunter jeden nicht systolischen Stillstand — anbetrifft, so tritt er ein bei Ca-haltiger Durchströmungsflüssigkeit nach sehr kleinen, bei Ca-freier Durchströmungsflüssigkeit auch nach großen Strophanthindosen. Meines Erachtens sind zwei Möglichkeiten seines Zustandekommens gegeben: entweder er ist einfach der Ausdruck des höchsten Grades der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung des Strophanthins; diese tritt ja, wie wir sahen, immer auch dann ein, wenn einmal so wenig Ca da ist, daß es zu einer Kontraktur nicht kommt, dann bei Gegenwart von Ca, wenn kleine Strophanthindosen angewandt werden. An diese Möglichkeit denkt bereits Winterberg(9). Mit dieser Anschauung würde in gutem Einklang stehen die Beobachtung, daß dem Stillstand oft lange Pausen vorangehen (s. auch oben Kurve 3), und daß nach Werschinin und eigner Beobachtung das stillstehende Herz prompt auf Reize reagiert. Ferner die Beobachtung, daß der diastolische Stillstand um so schneller eintritt, je näher die angewandte Gabe der systolisch wirkenden Konzentration liegt (Werschinin). Dagegen spricht allenfalls die Beobachtung, daß der Stillstand öfters auch derart zustande kommt, daß die Pulse allmählich immer mehr an Größe abnehmen (Abbildung bei Straub a. a. O.).

Bei der Annahme, daß der diastolische Stillstand der höchste Grad der negativ dromo- oder chronotropen Wirkung ist, die wir ja auch als Wirkungen von Ca nach Sensibilisierung durch ClNa-Auswaschung kennen gelernt haben, würde also der Stillstand Folge der übermäßigen Ca-Wirkung infolge Ca-Sensibilierung des Herzens durch Strophanthin sein.

Die zweite Möglichkeit zur Erklärung des diastolischen Stillstandes ist die, daß die Veränderung des Herzens durch Strophanthin, die dasselbe Ca-empfindlicher macht, gleizeitig seinen Stillstand herbeiführt: bei Gegenwart von genügend Ca ist er dann systolisch, bei Ca-Mangel nicht. Diese Auffassung dürfte sich mit der von Straub decken, wenn er sich ausdrückt: »daß der Prozeß, der dem endlichen Stillstand zugrunde liegt, auch dann vor sich geht, wenn es nicht zur Ausbildung eines typisch systolischen Stillstandes kommt«. Möglicherweise ist der Zustand der Ca-Empfindlichkeit selbst die Ursache des Herzversagens; jedenfalls bleibt auch die Funktion durch NaCl-Durchspülung Ca-empfindlich gemachter Herzen dauernd minderwertig.

Welche der beiden Möglichkeiten auch vorliegt, keine steht im Widerspruch zu der Auffassung, daß Strophanthinwirkung Ca-Sensibilierung bedeutet.

Zusammenfassung.

Wir haben gefunden, daß die Gegenwart von Ca im Herzen, bzw. in der Speisungsflüssigkeit desselben von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen und für die Art der Strophanthinwirkung ist, und zwar fanden wir, daß die therapeutischen — besser nicht kontrakturierenden — Wirkungen als Steigerung der systolischen Kontraktion und die Rhythmusänderung an die Gegenwart sehr geringer, die Kontrakturwirkung an die weit höherer Ca-Konzentration geknüpft ist: beide aber sind sie an die Gegenwart von Ca gebunden. Es besteht also in dieser Beziehung kein grundsätzlicher Unterschied. Wir haben dann die Frage aufgeworfen, ob das Ca nur eine Bedingung unter anderen für die Strophanthinwirkung darstellt, oder ob etwa spezifische Beziehungen beständen, und zwar derart, daß etwa die Strophanthinwirkung in einer Empfindlichmachung des Herzens für Ca bestehe, und daß dementsprechend ihre Erscheinungen die einer gesteigerten Ca-Wirkung darstellen, wie solche auch sonst an Ca-sensibilisierten Herzen auftreten. Nicht nur schienen bei dieser Annahme und bei ihr allein eine ganze Reihe von Modifikationen der Strophanthinwirkungen, die diese entsprechend dem wechselnden Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit erfahren, verständlich, es drängten auch die Versuchsergebnisse, insonderheit die dabei gefundene quantitative Abhängigkeit der Strophanthinwirkungen vom jeweiligen Ca-Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit, positiv zu dieser Annahme. Voraussetzung für ihre Richtigkeit war, daß mit Ca die gleichen Wirkungen wie mit Strophanthin sich erzielen lassen. Die darauf gerichtete Prüfung ergab, daß die wesentlichen und nicht diskutablen Erscheinungen der Strophanthinwirkung als Verstärkung der Systole, Verlangsamung der Frequenz, Halbierung und Irregularitas, ferner systolische Kontraktur in gleicher Weise wie durch Strophanthin sich auch durch Ca erzielen lassen, und zwar sowohl durch Steigerung des Ca-Gehaltes der Speisungsflüssigkeit als insonderheit an Herzen, die durch vorgängige Ca-Verarmung Ca-überempfindlich gemacht worden waren.

Es hat ferner die genauere Analyse der Rhythmusänderungen während Strophanthin einer- und Ca-Wirkung andererseits ergeben, daß deren Mechanismus in beiden Fällen der gleiche ist. Schließlich wurde gezeigt, daß so wie die Ca- auch die Strophanthinwirkungen antagonistisch durch Kalium beeinflußbar sind.

Es sind danach die Analogien zwischen Strophanthin- und Ca-Wirkung so weitgehend, daß der Auffassung nichts im Wege zu stehen scheint, daß Strophanthin derart wirkt, daß es das Herz für Ca sensibilisiert und daß die genannten typischen Strophanthinwirkungen als Vergrößerung der Systole, die Rhythmusänderungen und die systolische Kontraktur Ca-Wirkung an sensibilisierten Herzen bedeuten. Mit dieser Auffassung lassen sich nicht nur die Abhängigkeit der Strophanthinwirkung vom Ca-Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit am einfachsten und besten erklären, gewisse Erscheinungen, wie die der Kombination Strophanthin-Oxalsäure sind meines Erachtens allein durch sie zu verstehen. Wie immer in der Wissenschaft, läßt sich die Identität natürlich nicht beweisen, sondern nur wahrscheinlich machen.

Zwei Wirkungen des Strophanthins haben wir dabei noch nicht in den Kreis dieser Betrachtung gezogen: es sind die die Diastole vergrößernde und der sogenannte diastolische Stillstand. Letzterer ist, wie oben dargelegt, ebenfalls möglicherweise als Ca-Wirkung am sensibilisierten Herzen aufzufassen. Möglicherweise ist er aber auch ebenso wie die die Diastole vergrößernde Wirkung nicht Folge der Ca-Wirkung am Ca-empfindlichen Herzen, sondern Ausdruck der Veränderung des Herzens, die es Ca-empfindlich macht oder auch Ausdruck des Zustandes der Ca-Empfindlichkeit selbst. Wir lassen aber auch die Frage offen, ob nicht etwa die beiden eben genannten Erscheinungen der Strophanthinwirkung, wie etwa auch andere nicht in den Kreis der Untersuchung gezogenen Folgen einer weiteren, möglicherweise von der für Ca sensibilisierenden, ganz unabhängigen Wirkung des Strophanthins sind. Für die wesentlichen Erscheinungen der Strophanthinwirkung kommen wir, wie wir sehen, einstweilen ohne eine solche Annahme aus: sie lassen sich durch die bloße Annahme einer Sensibilisierung für Ca restlos erklären.

Es ist die allgemeine Auffassung, daß die pharmakologischen Agenzien derart wirken, daß sie die normalen Funktionen steigern oder hemmen. Der vorliegende Fall dürfte der erste sein, wo es gelungen ist wenigstens einen Modus im hohem Maße wahrscheinlich zu machen, wie die pharmakologische Steigerung einer Funktion zustande kommen kann: nämlich durch Steigerung der Wirksamkeit eines bekannten, die normale Funktion auslösenden Organbestandteils.

Mit der Feststellung, daß Strophanthin für Ca sensibilisiert, ist die Frage nach dem Wirkungsmodus des Strophanthins natürlich nicht gelöst, sondern nur eingeengt; sie lautet jetzt: Welcher Art ist die Wirkung des Strophanthin durch die das Herz Ca-empfindlicher

wird? Wir haben in der vorliegenden Untersuchung gesehen, daß auch durch Ca-Verarmung das Herz Ca-empfindlicher wird. Ich sehe vorläufig nicht ab, wie uns diese Feststellung in der Erkenntnis des Mechanismus der Strophanthinwirkung weiterbringen kann.

Wir haben nun kurz die

klinische Bedeutung

unserer Feststellung zu erörtern. Sie erlaubt uns eine wichtige Folgerung für die Pathogenese der mangelhaften Herzfunktion in all den Fällen, wo Strophanthin wirksam ist, zu ziehen: Da Strophanthin für Ca sensibilisiert, andererseits kein Grund zur Annahme vorhanden ist, daß in diesen Fällen der Ca-Gehalt des Blutes abnorm herabgesetzt ist, müssen wir annehmen, daß in allen auf Strophanthin reagierenden Fällen die Anspruchsfähigkeit der Herzen für den Reiz des physiologischen Ca-Gehalts des Blutes pathologisch herabgesetzt ist und darin die Ursache der mangelhaften Herzfunktion liegt. Strophanthin stellt die normale Empfindlichkeit wieder her.

Da wir häufig nicht nur durch Steigerung der Empfindlichkeit für einen Reiz, sondern durch Steigerung des Reizes selbst den Erfolg von Reizunempfindlichkeit bekämpfen können, wäre zu versuchen, ob wir in Fällen, in denen Strophanthin wirkt, auch durch Steigerung der Ca-Konzentration des Blutes eine Besserung der Herztätigkeit erzielen können. A priori ist anzunehmen, daß dieser Versuch nur theoretisches Interesse hat; denn es ist nur eine vorübergehende Wirkung zu erwarten[1]).

Nach der Feststellung einer Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit des mangelhaft arbeitenden Herzens für Ca erhebt sich natürlich weiter die Frage nach deren Ursache. Wir haben gesehen, daß durch Auswaschung ätherlöslicher Bestandteile sich experimentell eine Ca-Unempfindlichkeit des Herzens erzielen und durch nachträglichen Zusatz derselben wieder beheben läßt. Dieses experimentelle Ergebnis berechtigt natürlich nicht ohne weiteres eine analoge Ursache, Fehlen bestimmter ätherlöslicher Bestandteile, auch beim herzkranken Menschen anzunehmen, immerhin kann es als Wegweiser für künftige Untersuchungen dienen.

1) Auch ist nach unseren Erfahrungen über die starke Empfindlichkeit des Herzens für Ca, insbesondere seine Neigung zu Kontraktur unter dem Einfluß von Strophanthin, vor einer Kombination beider zu warnen; mindestens muß dabei mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Zu dieser Warnung sehe ich mich veranlaßt durch die immer steigende Anwendung von Ca, und zwar auf allen Wegen.

Literatur.

1. Loewi, British Assoc. 1912. v. Konschegg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 71, S. 251, 1913. — 2. Clark, Proceed. royal soc. of med. Bd. 5, S. 181, 1912. — 3. Boehm, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75, S. 230, 1913. — 4. Arima, Pflügers Arch. Bd. 157, S. 531, 1914. — 5. Straub, Biochem. Ztschr. Bd. 28, S. 392, 1910. — 6. Werschinin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 328, 1909. — 7. Clark, Journ. of physiol. Bd. 47, S. 66, 1913. — 8. Werschinin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 386, 1910. — 9. Winterberg, Hdb. der Herz- u. Gefäßerkrankungen. Herausgegeben von Jagic: bei Deuticke Bd. III, Teil II, S. 606, 1914. — 10. Rothberger und Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 150, S. 217, 1913. — 11. Dieselben, Ebenda Bd. 142, S. 461, 1911.

Graz, im Mai 1917.

X.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

220. Über elastische Verkürzung und aktive Erschlaffung lebender Muskeln.

Von

O. Schmiedeberg.

1. Veranlassung zu den Untersuchungen.

Bei ihren Untersuchungen über die dauernde Starre der Bauchmuskeln bei einem Manne nach Wundtetanus machten E. Meyer und Weiler[1]) gelegentlich einer Einspritzung von Kokain oder Novokain in die starren Muskeln die Beobachtung, daß die Muskeln in der Umgebung der Injektionsstelle erschlafften und auf elektrische Reizung mit ergiebigen Zuckungen reagierten. Anknüpfend an diese Beobachtung untersuchte Weiler[2]) an Fröschen die Wirkungen des Kokains und Novokains auf den normalen und mit Strophantin vergifteten Herzmuskel und fand, daß in beiden Fällen diese Mittel auf den Herzmuskel wie auf die starre Bauchmuskulatur erschlaffend wirken. Auf Grund dieser Resultate und anderer von ihnen ermittelter Tatsachen schlossen E. Meyer und Weiler, daß die Dauerverkürzung der starren Bauchmuskeln nicht eine vom Zentralnervensystem abhängige aktive Dauerkontraktion sei, sondern ihren Sitz in den Muskeln selbst habe und in einer derartigen Veränderung der elastischen Eigenschaften der letzteren bestehe, daß ihre Rückkehr in den erschlafften und verlängerten Zustand verhindert werde.

1) Erich Meyer und Leo Weiler, Über Muskelstarre und Koordinationsstörung bei Tetanus. Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 43, S. 1525.

2) Leo Weiler, Untersuchungen über den Einfluß des Kokains auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine besondere Art von Muskelstarre nach Wundtetanus. Dieses Archiv 80, 131, 1916.

In einer kritischen Besprechung der Arbeit von E. Meyer und Weiler erklären Fröhlich und H. H. Meyer[1]), daß sie diesen Schlußfolgerungen nicht beistimmen können und ihre abweichende Meinung um so mehr begründet zu sehen wünschten, als es sich nach der Auffassung von E. Meyer und Weiler um eine »grundsätzlich neue, bisher unbeobachtete und nach anderen Analogien auch nicht zu erwartende Wirkung der Lokalanästhetika« handle, sowie auch um eine Auffassung der Erscheinungen des Spättetanus beim Menschen, der sie sich nicht ganz anschließen könnten.

Da Weiler seine Untersuchungen über diese neue Wirkung des Kokains und Novakokain auf meine Veranlassung ausgeführt hat, so sei es mir gestattet, auf die für die Beurteilung seiner Resultate und Schlußfolgerungen maßgebenden Punkte und auf die gegen sie erhobenen Einwände näher einzugehen, zumal Fröhlich und H. H. Meyer sich speziell gegen diese neue Wirkung der Lokalanästhetika wenden. Dabei müssen die elastischen Veränderungen eingehender behandelt werden, die der Muskel unter verschiedenen Bedingungen unabhängig von den Folgen tetanischer Erregungen erfährt.

2. Die Muskelstarre bei der experimentellen Tetanusvergiftung.

H. H. Meyer und seine Mitarbeiter[2]) unterscheiden bei der experimentellen Tetanusvergiftung eine primäre, vor der Reflexsteigerung auftretende tonische Verkürzung der Muskulatur und eine auf diese folgende sekundäre, dauernde Verkürzung und Starre.

Die tonische Verkürzung nennen die Autoren auch primäre tonische Starre (402)[3]), lokaler Starrkrampf als Folge des verstärkten Muskeltonus (408), motorischer Tonus (408), tonische Muskelkontraktion (382).

Nach der Injektion des Tetanusgiftes am Unterschenkel (lokal periphere Vergiftung) tritt am vergifteten Glied in der Regel zuerst

---

1) Fröhlich und H. H. Meyer, Über die Muskelstarre bei der Tetanusvergiftung. Münchener med. Wochenschr. 1917, Nr. 9, S. 289.

2) H. H. Meyer und Ransom, Untersuchungen über den Tetanus. Dieses Archiv 49, 369, 1903. — Fröhlich und H. H. Meyer, Untersuchungen über den Tetanus. Ebenda 79, 55, 1915.

3) Die Zahlen zwischen 382 und 409 bedeuten die Seitenzahlen in der angeführten Arbeit von H. H. Meyer und Ransom.

die primäre tonische Muskelkontraktion oder Muskelstarre ein. Ihr schließt sich nach einiger Zeit ebenfalls ganz lokal beschränkte Reflexerregbarkeit an (408, 402).

Beide bleiben anfangs, bei nur mäßiger Vergiftung dauernd, örtlich beschränkt. Von jeder sensiblen Körperstelle wird allein in dem erkrankten Gliede meist ein typischer Reflextetanus ausgelöst (402, 403). Sie fanden bei der Injektion des Giftes in das Rückenmarks, daß nicht nur der Reflextetanus, sondern auch die für die Tetanusvergiftung charakteristische »tonische Muskelkontraktion, der lokale Tetanus« allein durch eine zentrale Wirkung entsteht (384).

Diese primäre Muskelverkürzung pflegt sich nach Ablauf der Inkubationszeit langsam, d. h. im Laufe von Stunden, zu entwickeln und nach der Trennung von den motorischen Nerven zu verschwinden, falls sie nicht schon etwa 24 Stunden lang gedauert hat (68) [1]).

Bei fortschreitender Vergiftung verbreitet sich sowohl der motorische Tonus wie die Steigerung der Reflexerregbarkeit, und es erfolgt Starre fast aller quergestreiften Muskeln und allgemeiner Reflextetanus (408). Die Erkrankung ist nicht lokalisiert, sondern diffus, wenn die Vergiftung von der Blutbahn aus stattgefunden hat (409), besonders bei intravenöser Vergiftung (402).

Die letzte Folge der Tetanusvergiftung ist die auf die primäre folgende sekundäre, lange dauernde oder permanente Muskelstarre. Die Muskeln bleiben auch nach der Trennung vom Rückenmark starr (409), haben keinen Muskelton, keine Aktionsströme, (83) und ermüden nicht. Der Übergang der primären Starre in die sekundäre erfolgt nicht plötzlich, so daß beide Formen nebeneinander bestehen können.

An einer Katze konnte am zweiten Tage der entwickelten Muskelstarre die »tetanische Spannung« (tonische Muskelkontraktion?) sämtlicher Muskeln durch Kurare völlig aufgehoben werden, sie erschlafften, ohne daß die Streckung der Extremitäten sich merklich änderte. Auch die Durchschneidung der Nerven hob die Verkürzung nicht auf (406).

Auch die sekundäre Starre kann wieder verschwinden, wenn die zur Wirkung gelangte Giftmenge nicht zu groß ist.

An einer Katze trat am sechsten Tage nach der Injektion des Tetanusgiftes in den linken N. ischiadicus Starre des rechten, nicht vergifteten Hinterbeines ein, die das Bein nach weiteren 10 Tagen ganz starr

1) Die eingeklammerten Zahlen unter 100 bedeuten die Seitenzahlen in der oben S. 160 angeführten Arbeit von Fröhlich und H. H. Meyer vom Jahre 1915.

machte, dann allmählich abnahm, bis 4 Wochen seit Beginn der Starre das Bein wieder normal war. Eine Reflexsteigerung war an diesem Bein nicht aufgetreten. Am linken vergifteten Hinterbein dauerte nach vorausgegangener Reflexsteigerung die Starre weiter an (404).

3. Die Wirkungen der Stoffe der Digitalingruppe auf die Muskeln.

Weiler fand in seinen Versuchen, daß das Kokain und Novokain die entgegengesetzte Wirkung wie das Strophantin haben, indem sie an dem mit dem letzteren vergifteten Herzen den Eintritt des systolischen Stillstandes verhindern, und daß umgekehrt Kokain und Novokain das Herz in diastolischen Stillstand versetzen, der nicht zustande kommt, wenn man gleichzeitig Strophantin auf das Herz einwirken läßt. Diese Resultate führten zu dem Schluß, daß das Kokain und Novokain an den starren Bauchmuskeln die Erschlaffung durch eine der Starre entgegengesetzte Änderung des Elastizitätszustandes herbeigeführt hätten.

Die Einwände gegen diese Folgerungen formulieren Fröhlich und H. H. Meyer folgendermaßen[1]).

»Nun scheint uns — die richtige Deutung dieser Beobachtung vorausgesetzt — die Analogie nicht einleuchtend, weil die Herzmuskelzellen physiologisch von den Körpermuskelzellen in wesentlichen Stücken verschieden sind; gerade die elektive Digitaliswirkung ist ein Beispiel dieser fundamentalen Verschiedenheit. Auch kann speziell die Dauerverkürzung der tetanischen Muskeln mit der Digitaliskontraktur des Herzventrikels um so weniger für wesensgleich angesehen werden, als diese durch passive Dehnung leicht und vollständig überwunden werden kann, das Herz unter erhöhtem diastolischen Druck (Belastung) wieder normal pulsiert, jene aber keineswegs.«

Der Zwischensatz: »die richtige Deutung dieser Beobachtung vorausgesetzt« — bezieht sich offenbar auf die Ansicht von Gottlieb und H. H. Meyer[2]) über die Natur des systolischen Herzstillstandes bei Digitalinvergiftung. Da das stillstehende Herz bei der Ausdehnung durch einen Flüssigkeitsdruck wieder zu pulsieren anfängt, so meinen sie, daß der Stillstand anfänglich als eine »Dauererregung systolischer Apparate« und nicht als eine Lähmung anzusehen sei. Bei dieser Erklärung ist die bekannte Tatsache außer

1) a. a. O. Münchener med. Wochenschr. 1917.

2) H. H. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., S. 250, 1914.

acht gelassen, daß das Herz auch auf Dauerreize immer nur mit Einzelkontraktionen (Pulsen) seiner systolischen Apparate antwortet, und zwar auf jede wirksame Erregung stets mit einer, dem jedesmaligen Zustand des Herzens entsprechenden maximalen Kontraktion. Wenn dennoch die systolischen Apparate unter dem Einfluß der Digitalinwirkung derartig von Grund aus geändert sein sollten, daß jetzt durch eine Dauererregung ein systolischer Stillstand entstehen kann, so müßte dieser auch bei der Ausdehnung des Herzens noch fortbestehen. Das letztere pulsiert dabei aber, solange es noch erregbar ist, regelmäßig und kräftig, so daß sich sein Verhalten gegen Erregungen in keiner Weise geändert hat. Von einer Dauererregung als Ursache des systolischen Herzstillstandes kann demnach nicht die Rede sein.

Fröhlich und H. H. Meyer wollen, selbst unter der Voraussetzung der richtigen Deutung der Beobachtung, die Analogie zwischen dem im systolischen Stillstand befindlichen Herzmuskel und den starren Bauchmuskeln nicht gelten lassen, weil die Herzmuskel- und Körpermuskelzellen in bezug auf die Digitalinwirkung fundamental verschieden seien. Das ist in dieser Formulierung nicht zutreffend. Die Stoffe der Digitalingruppe wirken auf die Muskeln im allgemeinen in doppelter Weise, indem sie entweder Verkürzung mit Starre oder Erschlaffung bis zur Lähmung verursachen. Die vollständige Verkürzung der Muskeln des Ventrikel, die zum ausgebildeten, typischen systolischen Stillstand des letzteren führt, kommt nur an völlig normalen, kräftig schlagenden Herzen von R. temporaria und Lacerta viridis zustande; weit unvollständiger ist er bei der R. esculenta und bleibt bei der Kröte (Bufo cinereus) fast ganz aus. Ja sogar am Herzen von R. temporaria wirken diese Stoffe nicht in der gleichen Weise auf die gesamte Muskulatur. Nur die inneren Schichten des Ventrikels werden in den systolischen Zustand versetzt, an den äußeren wird durch die mäßigen Grade der Wirkung die diastolische Erschlaffung verstärkt. Die Vorhöfe verlieren schließlich ihre Erregbarkeit, ohne eine ausgesprochen systolische oder diastolische Stellung einzunehmen. Aber alle Herzmuskeln der verschiedenen Tiere, auch der Säugetiere, werden schließlich unerregbar. Die Skelettmuskeln verlieren allmählich ihre Erregbarkeit im erschlafften Zustande.

Es bestehen also zwischen den verschiedenen Muskeln in bezug auf ihr Verhalten gegen die Stoffe der Digitalingruppe keine scharfen fundamentalen Verschiedenheiten, zumal man auch den Ventrikelmuskel von R. temporaria durch ver-

schiedene Gifte und andere Eingriffe derartig verändern kann, daß die Stoffe der Digitalingruppe keinen systolischen Stillstand mehr hervorbringen.

4. Veränderungen der Elastizität der Muskeln durch Gifte.

Für den Vergleich zwischen den starren Bauchmuskeln nach Tetanusvergiftung und dem durch Strophantin verkürzten Ventrikelmuskel kommt es überhaupt nicht darauf an, wodurch diese Zustände hervorgerufen sind, sondern darauf, ob sie ihrem Wesen nach miteinander übereinstimmen. Das Wesen, worauf es ankommt, wird durch die Kontraktilität und Elastizität besimmt. H. H. Meyer und seine Mitarbeiter sprechen in ihrer Auffassung über das Wesen der von ihnen festgestellten Muskelveränderung bei Tetanusvergiftung überhaupt nicht von Elastizität. Es muß deshalb auf diese hier etwas näher eingegangen werden.

Unter Elastizität versteht man bekanntlich die Kräfte zwischen den Molekülen, welche der durch eine äußere Kraft verursachten Lageveränderung der Moleküle und der Formveränderung der aus ihnen bestehenden Körper entgegenwirken. Man spricht von einer großen Elastizität, wenn die molekuläre Gegenwirkung gegen die äußere deformierende Kraft groß ist, und von einer vollkommenen Elastizität, wenn nach dem Aufhören der Einwirkung der äußeren Kraft der frühere Zustand des Körpers unverändert hergestellt wird.

Für den Muskel nahm man früher mit Ed. Weber (1846) an, daß er sich bei der Kontraktion in einen Körper von anderen Eigenschaften umwandelt. Die Annahme ist aufgegeben. Die gegenwärtige Auffassung kann mit den Worten von A. Fick (1882) wiedergegeben werden, daß der ungespannte elastische Strang, den der Muskel darstellt, unter dem Einfluß des Reizes in einen gespannten elastischen Strang verwandelt wird und, sowie der Reiz aufhört, sich von selbst in einen elastischen Strang ohne Spannung zurückverwandelt. Diese Auffassung bedeutet, daß die elastischen Eigenschaften des Muskels bei der Kontraktion nicht oder nicht wesentlich geändert werden, ähnlich wie an einer Taschenuhr die Feder bei dem Wechsel zwischen Spannung und Entspannung ihre elastischen Eigenschaften nicht verändert. Dagegen kann die Elastizität des Muskels unabhängig von der Kontraktilität durch verschiedene Einflüsse sehr wesentliche Änderungen erfahren, die ihrerseits die von der Kontraktilität abhängigen Vorgänge zu beeinflussen imstande sind.

Da der systolische Herzstillstand, wie wir gesehen haben, nicht von einer Erregung abhängen kann, so muß es sich bei dieser Digitalinwirkung um eine Verstärkung der Elastizität des Ventrikelmuskels handeln. Dieser setzt der Dehnung durch einen Flüssigkeitsdruck einen größeren Widerstand entgegen, als im normalen Zustande und kehrt nach dem Aufhören der Dehnung rasch wieder in die feste systolische Stellung zurück. Seine Elastizität ist größer und vollkommener geworden. Auch scheint seine Zugfestigkeit zugenommen zu haben. Wird das in Systole stillstehende Herz gewaltsam ausgedehnt, so hält die elastische Kraft dem Ausdehnungsdruck das Gleichgewicht, und die Pulsationen können sich auch bei höherem Innendruck voll entwickeln.

Das Kokain vermindert die Elastizitätsverhältnisse des Herzmuskels. Es bewirkt im Gegensatz zum Digitalin und anderen Stoffen dieser Gruppe unter den gleichen Druckverhältnissen nicht eine Verkleinerung, sondern eine Vergrößerung der diastolischen Ausdehnung des Herzens, die schließlich, unabhängig von den nervösen Hemmungsvorrichtungen, zum diastolischen Herzstillstand führt. Die elastischen Kräfte des Muskels sind vermindert, er ist dehnbarer geworden und seine Elastizität weniger vollkommen. Wenn die elastische Erschlaffung einen gewissen Grad erreicht und das Herz außerdem gegen einen höheren Druck zu arbeiten hat, so reichen die normalen Erregungsimpulse nicht mehr aus, um Kontraktionen auszulösen, und es kommt zum diastolischen Stillstand. Eine Verstärkung der Impulse, z. B. durch Reizung an der Atrioventrikulargrenze mittels einer Nadel, oder die Herabsetzung des Innendruckes, vermindern diese Widerstände und das Herz kann wieder pulsieren, wie es Weiler festgestellt hat.

Durch diese elastizitätsvermindernde Wirkung des Kokains und Novokains wird in den Versuchen von Weiler eine durch Strophantin bis fast zum Verschwinden verkleinerte diastolische Ausdehnung des Herzens sehr stark vergrößert, und umgekehrt eine durch Kokain oder Novokain verstärkte diastolische Ausdehnung durch Strophantin verkleinert. Selbst der durch jene Stoffe herbeigeführte diastolische Herzstillstand kann durch das Strophantin infolge der Verstärkung der systolischen Spannung aufgehoben werden.

Daß die Bauchmuskelstarre bei dem Tetanuskranken nach der Ansicht von Fröhlich und H. H. Meyer von einer vom Zentralnervensystem ausgehenden dauernden Erregung verursacht sei, wie bei ihrer experimentellen primären tonischen Muskelverkürzung, er-

scheint von vornherein unwahrscheinlich, weil die letztere nur verhältnismäßig kurze Zeit, anscheinend nur einige Tage, andauert und dann der sekundären, vom Zentralnervensystem unabhängigen Starre Platz macht, während die Bauchmuskelstarre bei dem Kranken, als E. Meyer und Weiler an ihm ihre Untersuchungen ausführten, schon 2 Jahre bestanden hatte. Wenn wir dann sehen, daß unter der Einwirkung von Kokain oder Novokain die starren Bauchmuskeln in derselben Weise erschlaffen, wie der normale und mit Strophantin vergiftete Herzmuskel, und wie dieser dabei erregbar bleiben, so läßt sich die Schlußfolgerung nicht umgehen, daß diese Stoffe auch an den starren Bauchmuskeln die Elastizität und damit die Starre und Spannung vermindern und dadurch die Erschlaffung und Verlängerung herbeiführen.

Es fehlt nicht an Tatsachen, welche darauf hinweisen, daß das Kokain auch auf andere Muskeln und auf kontraktile Gebilde im allgemeinen in demselben Sinne wie auf den Herzmuskel wirkt. Bekanntlich erweitert das Kokain beim Einträufeln in das Auge die Pupille auf eine mittlere Weite, wobei sie durch den Lichtreiz und nach Einträufeln einer Physostigminlösung enger, durch Atropin noch mehr erweitert wird. Mit diesem Verhalten steht es besser in Einklang, wenn man annimmt, daß die Erweiterung der Pupille nicht von einer Erregung des Sympathicus oder von dem Fortfall sensibler Erregungen abhängt, sondern von einer Verminderung der elastischen Spannung des Sphincter pupillae durch das Kokain hervorgerufen wird.

Albertoni (1890) fand bei seinen Untersuchungen über den Einfluß des Kokains auf das Protoplasma, daß amöboide Bewegungen zelliger Gebilde durch 0,5—2,0%ige Kokainlösungen unterdrückt werden. Eine besondere Bedeutung aber haben für die hier zu behandelnden Fragen die Schließmuskeln der Muscheln an sich und besonders ihr Verhalten gegen das Kokain und Novokain, das Weiler nach der Veröffentlichung seiner oben angeführten Arbeit untersucht hat.

5. Über die Elastizitätsverhältnisse des Schließmuskels der Muscheln.

Die Schließmuskeln der Muscheln, die, wie andere ähnlich wirkende Muskeln namentlich niederer Tiere, als Tonusmuskeln bezeichnet werden, unterscheiden sich sehr wesentlich von anderen Muskeln. Sie ermüden nicht, trotzdem die Schalen mit kurzen Unterbrechungen beständig geschlossen sind, und die Muskeln sich fast

dauernd in Verkürzung befinden[1]). Dabei ist ihre Tragefähigkeit nach Bethe[1]) etwa 100000mal größer, als die der quergestreiften Muskeln. Im verkürzten Zustande haben sie keinen Muskelton und keine Aktionsströme (Fröhlich und H. H. Meyer[2])), und die Muscheln, selbst bei starker Belastung der Schließmuskeln, keinen, auf eine Arbeitsleistung zu deutenden respiratorischen Stoffumsatz (Parnaß[3])).

In seinen Studien über den Tonus weist J. v. Uexküll[4]) darauf hin, daß zwei Arten von Muskeln dort auftreten, »wo es gilt, einerseits schnelle Bewegungen auszuführen und andererseits die erreichte Stellung dauernd zu sichern, wie z. B. bei Anodonta«. Am Stachel der Seeigel nennt v. Uexküll[5]) die eine Art Bewegungs-, die andere Art Sperrmuskulatur. Diese Bewegungs- oder Arbeitsmuskeln bewirken eine rasche Schließung der Schalen. Bei der Schließzuckung treten Aktionsströme auf; ebenso nach dem Muskelschluß bei chemischer Reizung des Mantelrandes (Fröhlich und H. H. Meyer[6])).

In einer gemeinsam mit Noyons veröffentlichten Arbeit über die Härte der Muskeln teilt v. Uexküll[7]), namentlich auf Grund von Beobachtungen an der Pilgermuschel (Pecten), Näheres über diese beiden Muskelarten mit. Ihre Tätigkeiten lassen sich an dieser Muschel besonders gut übersehen, weil zwischen den Schalen zwei Muskelstränge liegen, ein starker aus glashellen und daneben ein kleiner selbständiger Strang von weißen Muskeln. Die glashellen Muskeln ziehen sich auf jede Reizung des Mantelrandes reflektorisch schnell zusammen und schließen die Schalen. Die weißen Muskeln sind der Sperrapparat; sie »sind immer maximal gesperrt, d. h. sie leisten einem schwachen oder starken Zug stets den gleichen Widerstand — wie ein Sperrad sowohl ein leichtes wie ein schweres Gewicht in gleicher Weise am Zurückgleiten hindert«. Diese Eigenschaft des Muskels, äußere Widerstände bis zu einem

1) Bethe, Die Dauerverkürzung der Muskeln. Arch. f. d. ges. Physiologie 142, 291, 1911.

2) Fröhlich und H. H. Meyer, Untersuchungen über die Aktionsströme anhaltend verkürzter Muskeln. Zentralbl. f. Physiologie S. 269, 1912.

3) Parnaß, Arch. f. d. ges. Physiologie 134, 441, 1910.

4) J. v. Uexküll, Studien über den Tonus. Zeitschr. f. Biologie 44, 285, 1903.

5) Derselbe, Die Physiologie des Seeigelstachels. Ebenda 39, 75, 1900.

6) Fröhlich und H. H. Meyer, a. a. O. Zentralbl. f. Physiologie S. 277.

7) Noyons und J. v. Uexküll, Die Härte der Muskeln. Zeitschr. f. Biologie 56, 145, 1911.

gewissen Grade zu überwinden, nennt v. Uexküll Sperrung oder innere Sperrung. Da die Länge der weißen Muskeln völlig unabhängig von ihrer Sperrung sei, so müssen sie einen besonderen Verkürzungsapparat besitzen, der zur Einstellung dient. Nur diese Einstellvorrichtung werde vom Zentralnervensystem aus in noch nicht genügend aufgeklärter Weise beeinflußt und könne die Sperrmuskeln länger oder kürzer machen.

Zutreffend faßt Bethe[1]) die Eigenschaften des Schließmuskels zusammen, indem er sagt:

»Im Vergleich zum quergestreiften Muskel erscheint danach der glatte Tonusmuskel tatsächlich nicht viel anders als ein elastischer Strang oder als ein Bündel von Bindegewebe, nur daß er die Fähigkeit besitzt, seine Länge zu ändern.« Bethe meint, daß bei den typischen Tonusmuskeln der Verkürzungs- und der Verlängerungsvorgang unabhängig voneinander seien.

Versuche, die v. Uexküll[2]) an der Pilgermuschel ausgeführt hat, beweisen direkt, daß die dauernde Spannung und Verkürzung des weißen Schließmuskels (Sperrmuskels) nur durch elastische Kräfte bedingt sein kann, nicht aber von einer Dauererregung oder einer anderen Einwirkung seitens des Zentralnervensystems abhängt. Isolierte er an dieser Muschel den Sperrmuskel, indem er das ganze übrige Tier entfernte, samt dem glashellen Bewegungsmuskel, so bleiben die Schalen geschlossen. Erst nach 24 Stunden sinkt die Spannung des Muskels und das Schloßband zieht ihn auseinander.

Weiler stellte die gleichen, oben S. 166 bereits erwähnten Versuche an der Malermuschel (Unio pictorum) an. Er machte an der einen Schale eine größere Öffnung mit Schonung des Schloßbandes und des Muschelrandes und entfernte dann alle Weichteile bis auf die beiden Schließmuskeln. Unter der Wirkung der letzteren blieben die Schalen wie in den Versuchen von v. Uexküll fest geschlossen.

Diese Versuche beweisen, daß die an den isolierten Schließmuskeln fortbestehende Verkürzung in keiner Weise vom Nervensystem abhängen kann, sondern rein elastischer Natur ist. Bringt man die durch die isolierten Muskeln fest geschlossenen Schalen in eine 1%ige wässrige Lösung von salzsaurem Kokain, so öffnen sie sich nach 15—20 Minuten, und die Weite der Öffnung erreicht allmählich ihr Maximum. In gewöhnlichem Wasser und in Ringerlösung bleiben solche Schalen geschlossen und werden im ersteren nach mehreren Stunden, in der Ringerlösung in kürzerer Zeit durch

1) a. a. O. S. 302.

2) a. a. O. Noyons und J. v. Uexküll, S. 146.

Kokain nicht mehr zur Eröffnung gebracht. Nach diesen Versuchen haben wir es am Schließmuskel mit zwei verschiedenen Elastizitätszuständen zu tun, man kann sagen mit einer Elastizität des lebenden Muskels, die durch Kokain vermindert wird, und einer, der Totenstarre anderer Muskeln entsprechenden Elastizität, die durch Kokain nicht beeinflußt wird. Bemerkenswert ist das Verhalten der unversehrten lebenden Muscheln in der 1%igen Kokainlösung. Sie öffnen sich darin fast sofort, wobei der Schließreflex vom Mantelrande noch erhalten bleibt. Nach 25—30 Minuten hört dieser auf, und die Schalen öffnen sich immer weiter. Zugleich hängt der Fuß zwischen den Schalen schlaff nach außen, zieht sich aber bei der Berührung wieder in die Muschel zurück, um nach dem Aufhören der Berührung gleich wieder nach außen zu treten. In frischem Wasser erholen sich die Muscheln im Laufe eines Tages völlig und verhalten sich normal.

Da das Wasser auf die Muschel ohne Einfluß bleibt und das Nervensystem, wie die Unterdrückung des Mantelreflexes zeigt, gelähmt ist, so kann in diesen Versuchen die durch Reflexe unveränderliche Öffnung der Schalen nur von einer erschlaffenden Wirkung des Kokain auf den Schließmuskel abhängen. Auch der Fußmuskel ist bei erhaltener Erregbarkeit erschlafft.

6. Muskelerschlaffung durch Nervenerregung.

Es fragt sich nun, wie der Schließmuskel aus seiner dauernden elastischen Spannung und Verkürzung beim Öffnen der lebenden Muschel in den erschlafften Zustand übergeführt wird. Es bleibt nur die Annahme übrig, daß der elastische Schließmuskel im Gegensatz zu den gewöhnlichen Muskeln durch eine Art Erregung vom Zentralnervensystem her statt zur Kontraktion aktiv zur Erschlaffung gebracht wird. Die kontraktilen Muskeln sind in der geschlossenen Muschel dauernd erschlafft. Nach der aktiv herbeigeführten Erschlaffung des elastischen Muskels folgen die beiden Muskelarten dem Zuge des Schloßbandes und die Muschel öffnet sich. Sie bleibt offen, solange die vom Nervensystem ausgehende Erregung anhält. Da die Muschel immer nur kurze Zeit geöffnet ist, so tritt während derselben keine Ermüdung ein. Hört die erschlaffende Nervenwirkung auf, so erlangt der elastische Muskel[1]) automatisch sofort oder nach Schalenschluß seine frühere Spannung und kehrt verkürzt in den

1) Die Bezeichnung elastische Muskeln statt Tonusmuskeln erscheint zutreffender, weil man als Tonus auch die von der Kontraktilität abhängigen, andauernden aktiven Spannungen bezeichnet.

Zustand der Ruhe zurück. Bei Berührung des Mantelrandes erfolgt reflektorisch das Schließen der Schalen sehr rasch durch die kontraktilen Muskeln. Diese Art des Vorgangs beim Öffnen und Schließen der Muscheln erfordert nur eine einmalige Beteiligung des Nervensystems wie bei der Tätigkeit der kontraktilen Muskeln, mit dem Unterschied, daß die letzteren durch den Einfluß des Nervensystems zur Spannung und Verkürzung und nachträglichen Erschlaffung, die elastischen Muskeln dagegen zur Erschlaffung und nachträglichen Spannung und Verkürzung veranlaßt werden.

Versuche, die Muskeln durch Reizungen zur Erschlaffung zu bringen, blieben bisher ohne Erfolg. Die Versuche sollen fortgesetzt werden.

Der Vorgang, daß durch eine vom Nervensystem ausgehende Einwirkung, die man auch in diesem Falle als Erregung bezeichnen kann, eine elastische Spannung lebender kontraktiler Gebilde aufgehoben oder vermindert wird, bleibt nicht auf die Schließmuskeln beschränkt, sondern findet seine Analogie in einer Anzahl von Fällen, in denen gewisse Muskeln bei direkter oder reflektorischer Erregung bestimmter Nerven sich nicht kontrahieren, sondern erschlaffen, in derselben Weise, wie man es von den elastischen Schließmuskeln annehmen muß. Hierher gehören die gefäßerweiternden Nerven oder Vasodilatatoren, darunter besonders die Nervi erigentes, dann vor allem die herzhemmenden Vagusfasern, und als ein weiteres Beispiel an niederen Tieren die Nerven der Krebsschere. Wenn nach den Untersuchungen von Biedermann (1887, 1888) der Schließmuskel der Schere infolge mechanischer Läsion sich in dauernder Kontraktion befindet, so erschlafft er beim schwachen Tetanisieren der Scherennerven. Bei seinen Untersuchungen am Stachel der Seeigel hat v. Uexküll (1900) bei reflektorischer Reizung ebenfalls Muskelerschlaffung beobachtet.

In allen diesen und manchen anderen derartigen Fällen sucht man die Erschlaffung der Muskulatur indirekt durch eine Hemmung der die Spannungs- und Verkürzungsvorgänge auslösenden Nervenerregungen zu erklären, besonders auch das Aufhören der Herzkontraktion bei Vagusreizung. Der Herzmuskel enthält aber zwei Arten von Muskelfasern[1]), von denen die eine Art, welche hauptsächlich in der äußeren Muskelschicht des Ventrikels enthalten ist, bei Vagusreizung und unter der Wirkung von Muscarin und

1) Vgl. Über den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilung 1910, S. 173.

Digitalin so stark erschlafft, daß es zum diastolischen Herzstillstand kommt. Diese Wirkungen der beiden Gifte und der Vagusreizung können sich in der Weise summieren, daß, wenn bei einer ungenügenden Stärke jede einzelne dieser Wirkungen nicht ausreichend ist, den diastolischen Herzstillstand herbeizuführen, zwei davon, z. B. Vagusreizung und Muscarin oder Vagusreizung und Digitalin, jede in der ungenügenden Stärke gleichzeitig angewendet, den Herzstillstand in derselben Weise bewirken, wie wenn jede für sich allein in genügender Stärke angewendet wäre. Da das Digitalin die Erschlaffung durch eine direkte Wirkung auf die betreffenden Muskelfasern verursacht und da die Vagusreizung und die Erregung gewisser, im Herzen gelegener Nervengebiete durch das Muscarin die erschlaffende Digitalinwirkung zu verstärken vermögen, so läßt sich das nur durch die Annahme erklären, daß diese Nervenerregungen direkt auf den Muskel übertragen werden und diesen, wie das Digitalin, schließlich so stark erschlaffen, daß die gewöhnlichen erregenden Impulse nicht mehr imstande sind, das Herz zum Schlagen zu bringen.

Wenn in den vorstehend angeführten Fällen die Muskeln bei Nervenerregung erschlaffen, so müssen sie sich vorher in einem gewissen Spannungszustand befunden haben, und dieser kann, wie beim Schließmuskel der Muscheln, nur als ein elastischer aufgefaßt werden. Nach dem Aufhören der erschlaffenden Erregung kehren auch in diesem Falle die Muskeln in ihren früheren, mehr oder weniger starken elastischen Spannungszustand zurück. Ein solcher Übergang aus Spannung in Erschlaffung und aus dieser zurück zu jener, läßt sich mit der Annahme von Hemmungen nervöser Erregungen nicht in Einklang bringen.

Als Hemmungswirkung kann man allenfalls die Pulsverlangsamung bei Vagusreizung und nach Muscarin ansehen. Sie hängt von der Erschlaffung der Muskulatur ab. Je stärker diese ist, desto schwerer kann sie von den normalen, die Kontraktionen erregenden Impulsen überwunden werden und um so langsamer schlägt das Herz, bis es in der Diastole zum Stillstand kommt. Das gilt aber nur für ganz gesunde, kräftige, unversehrte und keinen fremden Reizen ausgesetzte Herzen. Wenn man das in Diastole stillstehende Herz, wie oben bereits erwähnt, an der Atrioventrikulargrenze mit einem spitzen Gegenstand berührt und dadurch die Impulse verstärkt, so antwortet es auf jede Berührung mit einer Kontraktion, bei stärkerer Reizung auch nach Aufhören der letzteren zuweilen mit einigen Kontraktionen hintereinander. Sind die normalen Impulse an sich sehr stark, so überwinden sie auch hohe Grade der Erschlaffung, und das Herz schlägt bis zum Eintritt des diastolischen Herzstillstandes mit unveränderter Frequenz, wie man es am häufigsten

nach der Anwendung von Muscarin beobachten kann. In solchen Fällen sind am maximal diastolisch erweiterten Herzen die Pulse fast verschwindend klein, ohne Verminderung der ursprünglichen normalen Frequenz.

Von den bei Nervenerregung erschlaffenden Gefäßmuskeln darf man annehmen, daß sie sich nach dem Aufhören der Erregung infolge der wiedererlangten elastischen Spannung wieder auf die frühere Länge verkürzen. Ob sich beim Herzmuskel alle Fasern an der systolischen Kontraktion aktiv beteiligen, wie es den Anschein hat, läßt sich zurzeit noch nicht mit Sicherheit übersehen.

Daß die an der Systole aktiv beteiligten Herzmuskelfasern auf jede Art von Reizung immer nur mit Einzelkontraktionen antworten und nicht in Tetanus versetzt werden können, unterscheidet sie von den Skelettmuskeln.

Das verschiedene Verhalten der Ventrikelmuskulatur der oben (S. 163) genannten Amphibienarten sowie der Skelettmuskeln gegen die Stoffe der Digitalingruppe hängt nicht mit der Kontraktilität, sondern mit den elastischen Eigenschaften der Muskeln zusammen. Es kommt darauf an, ob diese Eigenschaften mehr oder weniger leicht veränderlich sind. Das rasche Eintreten der Totenstarre am Herzmuskel im Vergleich zu den Rumpfmuskeln deutet auch auf solche Verschiedenheiten hin. Wegen einer solchen Verschiedenheit gegenüber anderen Muskeln wird der Ventrikelmuskel von R. temporaria in die beschriebene elastische Verkürzung versetzt, und da wir es auch bei den elastischen Schließmuskeln der Muscheln mit einer solchen zu tun haben, so stimmen die Zustände in beiden Fällen dem Wesen nach miteinander überein. Dabei kommt der Unterschied nicht in Betracht, daß der elastische Schließmuskel keine aktive Kontraktilität hat, während der Herzmuskel auch in der systolischen Starre seine Kontraktilität vollkommen behält, sie aber nur bei der passiven Ausdehnung äußern kann. Daher ist es verständlich, daß Kokain und Novokain am Herzmuskel wie am Schließmuskel die Elastizität vermindern und eine Erschlaffung herbeiführen. Das Herz kann wieder in die Diastole übergehen, und die Muschelschalen öffnen sich durch den Zug des Schloßbandes.

7. Wesen der primären Muskelstarre bei Tetanusvergiftung.

Was nun die Muskelstarre nach Tetanusvergiftung betrifft, so wollen Fröhlich und H. H. Meyer für die primäre tonische Muskelverkürzung, obgleich sie nach der Durchtrennung der motorischen Nerven aufhört, eine aktive Muskelkontraktion nicht zulassen, weil der verkürzte Muskel keine Anzeichen einer aktiven

Tätigkeit, namentlich keinen Aktionsstrom zeigt. Sie nehmen vielmehr eine vom Zentralnervensystem abhängige Sperrung oder Tonuszunahme an (85). Wenn es sich aber um eine Tonuszunahme handelt, so ist damit wohl die Verstärkung des andauernden normalen, vom Zentralnervensystem abhängigen Muskeltonus gemeint. Aktionsströme treten bei diskontinuierlichen tetanischen Muskelzuckungen auf, es fragt sich, ob sie auch bei kontinuierlichen, durch gleichmäßig andauernde Nervenerregung bedingten Muskelverkürzungen vorhanden sind. Ich habe darüber keine Angaben finden können. Wenn man zuläßt, daß das Tetanusgift eine derartige kontinuierliche Erregung im Zentralnervensystem verursacht und dadurch den Muskel stromlos in Verkürzung hält, so kann die Annahme von Fröhlich und H. H. Meyer wegfallen, daß im quergestreiften Muskel neben dem Kontraktionssubstrat auch ein Tonussubstrat enthalten sei, also zweierlei Arten von Muskelfasern wie in den Schließmuskeln der Muscheln.

Jedenfalls beruht die primäre tonische Muskelverkürzung bei der Tetanusvergiftung nicht auf einer vergrößerten Elastizität und verstärkten elastischen Spannung des Muskels. Bei dieser Sachlage ist nicht zu erwarten, daß das Kokain und Novokain diese starren Muskeln erschlaffen macht. Ihre normale Elastizität wird sicherlich durch diese Stoffe vermindert, aber dennoch kann die verstärkte kontinuierliche tonische Erregung die Muskeln verkürzt erhalten, in ähnlicher Weise, wie die starren Bauchmuskeln des Tetanuskranken nach ihrer Erschlaffung durch Kokain bei tetanischer Reizung sich kräftig kontrahieren. Die Erschlaffung hindert in diesen Fällen nicht die aktive Verkürzung.

In den Versuchen, in denen Fröhlich und H. H. Meyer[1]) an Katzen durch Tetanusgift lokale Starre erzeugten und dann Novokain in den starren Muskel injizierten, wurde die Starre meist nicht vollständig und in einem Falle gar nicht beseitigt. Das teilweise Ausbleiben der erschlaffenden Novokainwirkung ist anscheinend darauf zurückzuführen, daß an den Muskeln gleichzeitig primäre tonische (»gangliogene«) und sekundäre (»myogene«) Starre bestand.

8. Das Wesen der dauernden Starre nach Tetanusvergiftung.

Vergleicht man die Starre der Bauchmuskeln bei dem Tetanuskranken mit der sekundären experimentellen Starre, so kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß beide

1) a. a. O. Münchener med. Wochenschr. 1917.

dem Wesen nach miteinander identisch sind. Dafür spricht der Umstand, daß in beiden Fällen die Kontraktilität der starren Muskeln erhalten bleibt. Die Muskeln in der sekundären Starre zeigen, auch wenn sie lange in der Starre verharrt haben und zum Teil atrophisch geworden sind, in bezug auf Erregbarkeit und Zuckungsform qualitativ normales Verhalten (H. H. Meyer und Ransom, 406). Es fehlt aber der sichere Nachweis, daß sie wie jene durch Kokain erschlafft werden.

Nach dem vorstehend besprochenen Tatbestand werden die Schließmuskeln der Muscheln und der Ventrikelmuskel des Froschherzens nach Digitalinvergiftung durch elastische Kräfte in der Verkürzung erhalten. Da demnach das Kokain in diesen beiden Fällen die Erschlaffung der Muskeln nur durch Verminderung ihrer Elastizität bewirken kann, so ist die Schlußfolgerung berechtigt, daß auch die Erschlaffung der starren Bauchmuskeln durch das Kokain in dem Falle von E. Meyer und Weiler durch eine Verminderung ihrer Elastizität zustande gekommen ist. Das Kokain ist damit gleichsam ein Reagens auf elastische Muskelverkürzungen.

9. Entstehung der dauernden Muskelstarre.

Da der Muskel ein lebender elastischer Körper ist und da selbst bei toten Körpern die Elastizität sich unter mancherlei Einflüssen mehr oder weniger leicht ändert, so hat es nichts Befremdliches, daß am Muskel Gifte die Elastizität zu vergrößern oder zu vermindern vermögen, wie namentlich das Digitalin und Kokain oder Novokain. Dagegen läßt sich vorläufig nicht mit einiger Sicherheit übersehen, wie das Tetanusgift die experimentelle sekundäre Starre und die Bauchmuskelstarre bewirkt. Fröhlich und H. H. Meyer bemerken nur beiläufig, es spräche auch der Umstand nicht gegen die Abhängigkeit der primären Starre vom Zentralnervensystem, daß nach längerer Dauer des Zustandes die Verkürzung auch im abgetrennten Muskel bestehen bleibt; da dann bereits sekundäre, anpassende Änderungen eingetreten sein mögen, die der verkürzten Ruhelage entsprechen (85).

Zupnik[1]) sucht auf Grund von Versuchen an enervierten Muskeln von Hunden, Katzen und Kaninchen zu beweisen, daß das Tetanusgift direkt auf die Muskeln wirkt. Fröhlich und H. H. Meyer[2]) bestreiten die direkte Muskelwirkung, weil

1) Zupnik, Die Pathogenese des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 50.

2) a. a. O. dieses Archives 1915.

in ihren Versuchen nach der Injektion des Giftes in enervierte und von der Beeinflussung anderer nicht enervierter Muskeln sorgfältig isolierte Muskeln die Starre nach 2—3 Tagen nicht eintrat. Falls weitere Untersuchungen dennoch ergeben sollten, daß das Tetanusgift neben den von H. H. Meyer und seinen Mitarbeitern eingehend beschriebenen und charakterisierten Wirkungen auf verschiedene Funktionsgebiete des Zentralnervensystems unter gewissen Bedingungen auch direkt auf den Muskel zu wirken und dadurch die sekundäre, vom Nervensystem unabhängige Starre herbeizuführen vermag, so wäre damit die Analogie mit der Digitalinwirkung am Froschherzen auch in bezug auf das Zustandekommen der Starre hergestellt. Ein Zusammenhang zwischen der primären und sekundären Starre bestände dann nicht.

10. Vorgänge bei der Tätigkeit der Muskeln.

Wir haben gesehen, wie die Elastizität der quergestreiften Muskeln durch Gifte verändert wird, wie bei der Reizung der gefäßerweiternden Nerven und des Vagus mehr oder weniger elastisch gespannte Muskeln erschlaffen, wie ein gleicher Vorgang auch für den elastischen Schließmuskel angenommen werden kann und wie nach dem Aufhören der Nervenerregung der Muskel seine frühere Elastizität und Spannung wiedererlangt. Über die Art und Weise aber, wie diese Vorgänge zustande kommen, können wir uns vorläufig keine rechte Vorstellung machen, so wenig wie über die Vorgänge bei der aktiven Kontraktion der erregten Muskeln.

Falls der elastische Muskel sich nach dem Aufhören der Erschlaffung an dem Schließen der Muskelschalen beteiligt, muß er Arbeit leisten, und dann steht auch in diesem Falle die Frage nach der Quelle der Muskelkraft im Vordergrund. Man hat sich vielfach bemüht, die beim Tetanisieren des Muskels entstehenden Produkte qualitativ und quantitativ zu bestimmen, um daraus auf die Vorgänge beim Energieumsatz zu schließen, und legt ein großes Gewicht darauf, daß dabei in der Regel das Glykogen vermindert und die Milchsäure vermehrt gefunden wird. Aber selbst wenn die Annahme sich bestätigt, daß die letztere aus dem Glykogen entsteht, ist damit wenig gewonnen.

Wenn man bedenkt, daß die Muskeln am Rumpf sich in jeder Lage und Stellung willkürlich mehr oder weniger stark spannen und dann im gespannten Zustande stärker oder schwächer, in einem Zuge oder mit beliebigen Unterbrechungen, langsam oder, wie z. B. bei den Insekten, blitzschnell verkürzen lassen, so kommt man zu der

Überzeugung, daß diese verwickelten Tätigkeiten nicht durch so einfache chemische Vorgänge erklärt werden können, wie es die fermentativen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen sind, zu denen auch die Enstehung der Milchsäure aus Glykogen gehört.

Bei den elektrischen Fischen ist die elektrogene Substanz durch die chemischen Ernährungsvorgänge gleichsam mit stark gespannter innerer Energie geladen. Durch reflektorische oder willkürliche Nervenerregungen lösen die Tiere einen Vorgang aus, bei welchem diese innere Energie oder dieses chemische Pontential in elektrische Energie umgesetzt und in Form der elektrischen Schläge entladen wird. Eine Zerstörung der elektrogenen Substanz braucht damit nicht verbunden zu sein, nur ihr Energieinhalt wird durch die Entladung vermindert, sie selbst in eine andere Substanz umgewandelt und durch die Ernährungsvorgänge wieder in die elektrogene Substanz zurückverwandelt.

Einen Einblick in die sich dabei abspielenden chemischen Vorgänge würde man erhalten, wenn es möglich wäre, die chemische Zusammensetzung und Konstitution, sowie den Energieinhalt der elektrogenen Substanz vor und nach ihrer Entladung zu ermitteln. Unzweifelhaft muß man bei allen Vorgängen am elektrischen Organ der Fische den Elektronen die Hauptrolle zuschreiben.

Bei der weitgehenden Analogie zwischen den elektrischen Organen der Fische und den Muskeln darf man daran denken, daß die Vorgänge bei der Muskeltätigkeit in derselben Weise verlaufen wie bei jenen, mit dem Unterschied, daß die in der kontraktilen Substanz angespeicherte Energie statt in Elektrizität, in Spannungs- und Bewegungsenergie umgewandelt wird, wobei gleichzeitig eine Wärmetönung und Elektrizitätsentwicklung stattfindet. Wenn es sich als Tatsache erweist, daß alle Atome aus Elektronen und in diesem Falle die Riesenmoleküle der kolloidalen Körperbestandteile aus solchen Atomen aufgebaut sind, so wird die Erforschung der Muskelphysiologie auf dieser Grundlage voraussichtlich das Verständnis für die Vorgänge ermöglichen, durch welche in der mehr flüssigen als festen Masse der Muskelfaser so hohe Spannungen entstehen, auf welchen alle Muskelarbeit beruht, und in derselben Masse Änderungen ihrer elastischen Eigenschaften zustande kommen. Vielleicht bestehen alle Lebensvorgänge in einer besonderen Mechanik der Elektronen.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Die Wirkung des Kampfers auf das Strophanthin-vergiftete Froschherz.

Von

A. Fröhlich und M. Großmann.

Mit 3 Figuren und 18 Kurven.

Zu den im folgenden geschilderten Untersuchungen sind wir durch die Ergebnisse einer in Schmiedebergs Laboratorium von Leo Weiler (1) ausgeführten Arbeit veranlaßt worden, die den Nachweis erbrachte, daß Kokain (auch Novokain) imstande ist, der Ausbildung der Digitaliskontraktur des am Williams-Apparate durchströmten Froschventrikels entgegen zu wirken. Wie aus den mitgeteilten Kurven hervorgeht, erteilt der Durchströmungsflüssigkeit zugesetztes Kokain dem unvergifteten Froschventrikel die Fähigkeit zu einer über die Norm hinaus erhöhten diastolischen Ausdehnung und vergrößert in gleicher Weise die durch Strophanthin kleiner gewordenen Ventrikelexkursionen.

Im Sinne der Schmiedebergschen Anschauungen über das Wesen der Digitalisherzwirkung vermag Kokain die durch Digitalisvergiftung übermäßig gewordene Elastizität der Herzmuskelfasern wieder zu verringern, demnach den Digitaliskörpern gegenüber antagonistisch zu wirken.

In einer vor kurzem erschienenen Publikation haben A. Fröhlich und H. H. Meyer (2) mitgeteilt, daß sie die von E. Meyer und Weiler (3) in ähnlichem Sinne behauptete lösende Wirkung des Kokains (und Novokains) auf die Muskelstarre beim Tetanus für den Fall der experimentellen tetanischen Muskelkontraktur nicht bestätigen konnten, was nur deshalb an dieser Stelle erwähnt wird, weil Weiler in der Zusammenfassung seiner Resultate in der Tetanuskontraktur

ein Analogon der durch Digitalis verursachten Froschherzkontraktur erblickt und sich für berechtigt hält, sie konform mit Schmiedebergs eben erwähnter Ansicht »als eine dem Digitalinstillstand des Froschherzens ähnliche Elastizitätsänderung aufzufassen, indem beide durch ein den Elastizitätszustand im entgegengesetzten Sinne veränderndes Gift beseitigt werden konnten«.

Kurve 1. Versuch vom 1. II. 1917 (D). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von rechts nach links zu lesen). Durchströmt mit 0,15 mg Strophanthin + 5 ccm defibriniertem Kaninchenblut + 10 ccm Ringer. Bei *A* 18 Minuten nach Beginn der Durchströmung Zusatz von 1 mg Cocain. hydrochlor. (in 1%iger Lösung) zur Durchströmungsflüssigkeit. Bei *B* systolischer Herzstillstand.

Wir können bestätigen, daß in der Tat durch Kokainzusatz unter Umständen der drohende Digitalisstillstand des isoliert durchströmten Froschventrikels aufgehalten werden und die unter Verkleinerung der Ventrikelexkursionen bereits arhythmisch gewordene Herztätigkeit in die von Weiler beschriebenen großen Pulse übergehen kann, welche zweifellos durch Nachgeben der sich ausbildenden Herzkontraktur bei erhaltener Reizbarkeit und Kontraktilität der Ventrikelmuskelfasern zustande kommen.

Zu diesen Weilers Ergebnisse im wesentlichen bestätigenden Angaben sind aber Einschränkungen nach mehrfacher Richtung zu machen. Erstlich kommt man oft mit der Kokaineinwirkung auf den in Systolenstellung übergehenden Ventrikel zu spät und vermißt jeden Effekt: der Ventrikel kommt ebenso zum systolischen Stillstande, wie wenn man kein Kokain der Speisungsflüssigkeit zugesetzt hätte[1]) (Kurve 1).

Zweitens kommt mitunter trotz der anfänglich vorhandenen antagonistischen Wirksamkeit des Kokains nach einiger Zeit doch der definitive Ventrikelstillstand in maximaler Systole zustande.

1) Dies gilt zumindest für das von uns ausnahmslos bei unseren Versuchen verwendete krystallisierte Strophanthin Thoms und das Eskulentenherz, das im übrigen von Weiler auch untersucht worden ist (a. a. O., S. 138).

Drittens haben wir in keinem Falle die Lösung einer bereits voll ausgebildeten systolischen Kontraktur durch Kokain beobachten können. Genauere Beobachtung des Verlaufes der Strophanthinvergiftung am Williams-Froschherzen zeigt, daß die Kontraktur sich nicht etwa an sämtlichen Punkten des Ventrikels gleichzeitig ausbildet, sondern zunächst an einzelnen Stellen, die systolisch stehen bleiben, während die angrenzenden Teile noch rhythmisch weiterschlagen, woraus eine Verkleinerung der registrierten Pulshöhen resultiert. In manchen Fällen — nicht immer — ergreift die Kontraktur zunächst die Herzspitze, die dann geschrumpft stehen bleibt und sich durch eine deutlich sichtbare Einkerbung von den rhythmisch weiterschlagenden basalen Ventrikelabschnitten abgrenzt. In einem solchen besonders anschaulichen Falle konnten wir zweifellos feststellen, daß die antagonistische Kokainwirkung sich ausschließlich auf die noch weiterschlagenden basalen Ventrikelteile erstreckte, die verstärkt und verlangsamt rhythmisch weiterarbeiteten, während die systolisch kontrahierte Herzspitze ruhig in diesem Zustande ungeachtet des Kokainzusatzes verharrte, demnach von der kontrakturlösenden Wirkung des Kokains nicht erreicht wurde.

Versuch vom 1. II. 1917 (Kurve 2).

11,00 Uhr a. m. Eskulentenherz am Williams-Apparat. 15 ccm Speisungsflüssigkeit (5 ccm Kaninchenblut + 10 ccm Ringer). Druckhöhe 15 cm. Zusatz von 0,15 mg Strophanthin Thoms.

11,04 Uhr a. m. Systolische Kontraktur der Herzspitze. Geringe Abnahme der Pulshöhen. Zusatz von 1 mg Kokain zur Speisungsflüssigkeit.

Kurve 2. Versuch vom 1. II. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von rechts nach links zu lesen). Die Ziffern bedeuten die Zahl der Minuten nach Beginn der Strophanthinvergiftung (0,15 mg Strophanthin + 5 ccm Kaninchenblut + 10 ccm Ringer). Bei *A* Zusatz von 1 mg Cocain. hydrochlor. zur Durchströmungsflüssigkeit. Bei *B* systolischer Herzstillstand.

11,06 Uhr a. m. Die Pulse werden viel langsamer und größer. Die systolisch kontrahierte Herzspitze wird jedoch in keiner Weise beeinflußt. Im Gegenteil: die systolische Kontraktur schreitet allmählich zur Herzbasis fort. An der verstärkten Diastole und Systole beteiligen sich nur die noch nicht von der Strophanthinverkürzung erfaßten Teile des Ventrikels nahe der Herzbasis Das Verhalten des Herzens in der Diastole gibt die Abbildung Fig. 1 wieder.

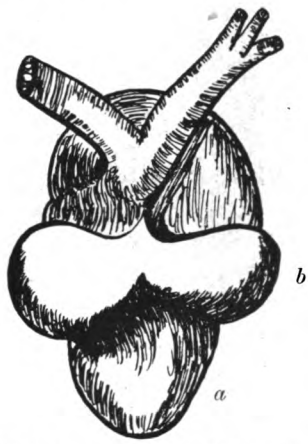


Fig. 1. *a* Systolisch kontrahierter Teil des Ventrikels. *b* Unter Kokainwirkung verstärkt schlagender basaler Ventrikelabschnitt.

11,19 Uhr a. m. wird auch die diastolische Fähigkeit der Ventrikelbasis immer geringer, die Pulse verkleinern sich rasch.

11,21 Uhr a. m. Herzstillstand in Systole (die Ventrikelbasis nicht ganz so stark kontrahiert als die übrigen maximal geschrumpften Ventrikelabschnitte).

Können wir somit dem Kokain nur eine das Entstehen der Digitaliskontraktur im Froschventrikel hindernde oder verzögernde Wirkung zusprechen, so haben wir im Laufe unserer Untersuchung nachweisen können, daß der Kampfer (und zwar der gewöhnliche Japankampfer) imstande ist, selbst eine völlig ausgebildete, durch Strophanthin erzeugte, Kontraktur des Froschventrikels rückgängig zu machen und das systolisch stillstehende Herz wieder zum Schlagen zu bringen, so daß schließlich in vielen Fällen das vergiftet gewesene Herz wieder mit der ursprünglichen Stärke und Frequenz, also — wie man annimmt — unter optimalen Bedingungen schlägt.

Es genügt offenbar nicht, um einen der ausgebildeten Digitaliskontraktur verfallenen Froschventrikel wieder zum spontanen, rhythmischen, koordinierten Schlagen zu bringen, daß durch Verminderung der abnorm erhöhten Muskelelastizität im Schmiedebergschen Sinne (wie dies Kokain zu bewirken scheint) wieder die Möglichkeit der Ventrikelfüllung gegeben werde: es müssen offenbar noch andere Momente hinzutreten, welche dem vergifteten stillstehenden Ventrikel neuen Anreiz zu rhythmischer, spontaner Tätigkeit, die sich der Führung seitens des Sinus und der Vorhöfe unterordnet, geben. Diese Erkenntnis war uns der Anlaß, in die vieldiskutierte Frage nach der Kampferwirkung auf das Froschherz einzutreten und die Möglichkeiten therapeutischer Kampferwirkung einzeln zu prüfen.

Die Literatur über die Wirkungen des Kampfers auf den Kreislauf hat R. van den Velden kürzlich in einer Artikelserie »Die Kampfertherapie der Kreislaufstörungen« (4) zusammengestellt und kritisch gesichtet, so daß wir hinsichtlich der bisher am Froschherzen beobachteten Kampferwirkungen auf diese Veröffentlichung verweisen können, in der auf die zum Teil recht widerspruchsvollen Versuchsergebnisse der Autoren näher eingegangen wird.

Wir haben — **stets von der durch dosierte Strophanthinmengen hervorgerufenen Schädigung des Froschherzens ausgehend** — namentlich folgende Kampferwirkungen untersucht:

1. auf die Digitalisventrikelkontraktur bei exokardialer Einwirkung, d. i. vom Epikard aus;
2. auf die Digitalisventrikelkontraktur bei endokardialer Einwirkung;
3. auf die Digitalisarhythmie;
4. auf die Erregbarkeit des nach Stannius isolierten, unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Ventrikels;
5. auf die Reizüberleitung von den Vorhöfen auf den Ventrikel;
6. auf die Frequenz der Ventrikelkontraktionen;
7. auf die Stärke der Ventrikelkontraktionen;
8. auf die Vorhöfe des stillstehenden Herzens;
9. auf den durch faradische Reizung des »Atrio-Ventrikulartrichters« erzielbaren Herzstillstand, bzw. auf das dadurch hervorgerufene Wühlen des Froschherzens;
10. auf den mit Strophanthin und Atropin gleichzeitig vergifteten Herzmuskel.

Methodik.

A. Untersuchungen des isolierten Froschherzens am Williamsschen Durchströmungsapparate.

Als Durchströmungsflüssigkeit wurde eine Mischung von defibriniertem Kaninchenblute mit Ringerscher Flüssigkeit oder letztere allein verwendet. Da es sich herausstellte, daß bei den relativ kurze Zeit dauernden Versuchen die Überlegenheit der Blut-Ringermischung nur auf ihrer Viskosität beruhte, wurde in einer Reihe von Versuchen, bei denen dies besonders bemerkt erscheint, statt defibrinierten Kaninchenblutes ein entsprechender Zusatz von Normalpferdeserum zur Ringerschen Flüssigkeit gemacht. Wir haben vielfach bei Verwendung von reiner Ringerlösung nicht den typischen systolischen Ventrikelstillstand erzielt und möchten im Sinne der Schmiedebergschen Anschauung glauben, daß so die Giftlösung zu rasch und reichlich

die äußersten Schichten der Ventrikelmuskulatur erreicht, und daß dann der von Huldschinsky (5) geübten exokardialen, richtiger epikardialen Helleboreinvergiftung ähnliche Verhältnisse gegeben sind, die zu einem diastolischen statt systolischen Ventrikelstillstande führen (vgl. hierzu Holste 22). Ein Zusatz von Normalpferdeserum beseitigt diese Möglichkeit ganz ebenso wie der von defibriniertem Blute (vgl. hierzu Werschinin 4). Von einer Sauerstoffzufuhr zur Speiseflüssigkeit haben wir im Verlaufe unserer Versuche abgesehen, da angesichts ihrer relativ kurzen Dauer eine Erstickung des Herzens ganz unwahrscheinlich war. Der verwendete Druck war durchschnittlich 15 cm Wasserhöhe; die Registrierung geschah durch ein kleines Hg-Manometer.

B. Versuche am Froschherzen in situ in Engelmannscher Suspension.

In diesen Versuchen wurde die Kampferlösung durch eine in die Bauchvene eingebundene Kanüle in den Kreislauf eingebracht.

Die Kampferlösung wurde in der Weise bereitet, daß 1 g fein verriebenen reinen Japankampfers mit 1000 ccm Ringerscher Flüssigkeit einige Stunden maschinell geschüttelt wurde, bis völlige Lösung eingetreten war. Die Bezeichnung Kampferlösung 1 : 10000 in unseren Versuchen besagt, daß diese Stammlösung zehnfach mit Ringerscher Lösung verdünnt zur Verwendung gelangte. Unter epi(exo)kardialer Kampferapplikation ist zu verstehen, daß das ganze Herz in ein Gefäß mit Kampfer-Ringerlösung 1 : 1000 unter Vermeidung jeder Berührung eingetaucht wurde.

1. Beeinflussung des systolischen Herzstillstandes vom Epikard aus (exokardiale Kampferapplikation).

Als Beispiel diene folgender Versuch.

Versuch vom 2. III. 1917 (A) (Kurve 3).

Eskulentenherz am Williams-Apparat. Speisungsflüssigkeit 0,5 mg Strophanthin Thoms + 10 ccm Normalpferdeserum + 20 ccm Ringer. Druckhöhe etwa 15 cm.

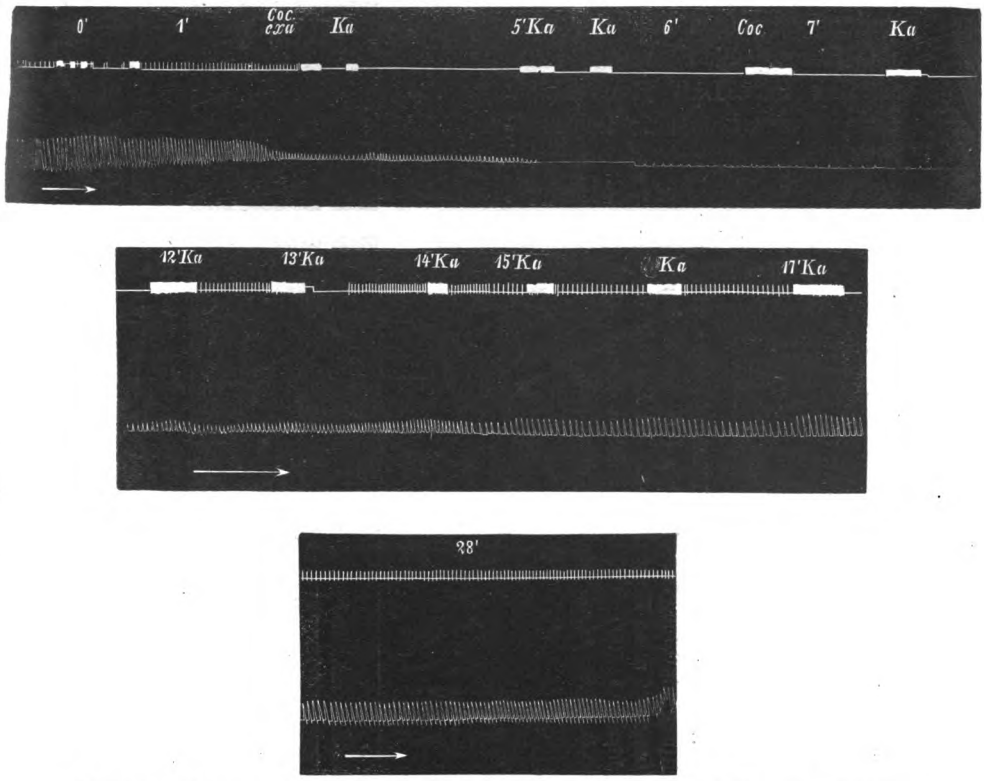
11,00 Uhr a. m. Beginn der Durchströmung.

11,10 Uhr a. m. Weiterer Zusatz von 0,3 mg Strophanthin + 5 ccm Serum + 10 ccm Ringer zur Durchströmungsflüssigkeit.

11,12 Uhr a. m. Rasches Kleinerwerden der Pulse. Der Herzstillstand kann weder durch epikardiale Anwendung von Kokain (5 mg Cocain. hydrochlor. in 10 ccm Ringer) oder von Kampfer-Ringer aufgehalten werden. Das Herz steht in fast maximaler Systole still.

11,14 Uhr a. m. Umschaltung auf reine Ringerlösung. Epikardiale Einwirkung von Kokain (wie oben) und Kampfer-Ringer zunächst wirkungslos.

11,19 Uhr a. m. beginnen unter epikardialer Kampfereinwirkung kleine Pulsationen. Man sieht, daß einzelne Stellen des Ventrikels sich zu erweitern und zu kontrahieren beginnen und daß hierdurch andere kleine umschriebene Partien (am wenigsten an der Herzspitze) durch die Erhöhung des Innendruckes passiv unter Verdünnung der Muskelschicht ausgebaucht und vorgetrieben werden.



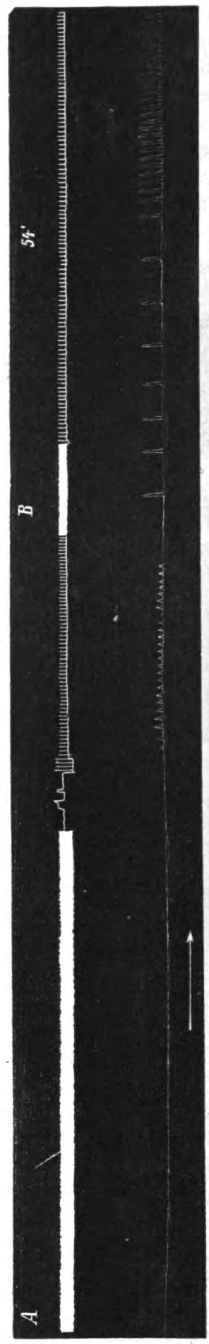
Kurve 3. Versuch vom 2. III. 1917 (A). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Die Zahlen bedeuten Minuten nach Beginn der Durchströmung mit 0,8 mg Strophanthin + 15 ccm Serum + 30 ccm Ringer. *Coc.exo* bedeutet, daß das Herz in ein Schälchen mit 5 mg Cocain. hydrochlor. + 10 ccm Ringer, *Ka.exo*, daß es in ein Schälchen mit Kampfer-Ringerlösung 1 : 1000 eingetaucht wurde. Zeit: 1 Teilstrich = 2 Sekunden. Die Reizmarken bedeuten die Dauer der epikardialen Kokain- bzw. Kampfereinwirkung.

11,28 Uhr a. m. Unter fortwährender epikardialer Kampferreizung (jede Minute durch 10 Sekunden) schwindet die systolische Ventrikelschrumpfung, die Pulse nehmen an Größe zu, das Herz schlägt rhythmisch.

Auch aus den Versuchen vom 13. III. 1917 (Kurve 4), 19. II. und 21. II. 1917 (A) (Kurve 5) geht die kontrakturlösende Wirkung des Kampfers eindeutig hervor.

Da eine epikardiale Kampfereinwirkung nicht leicht therapeutisch in Frage kommt, kann man sich mit der Feststellung begnügen, daß auf diese Weise eine Lösung der Strophanthinkontraktur möglich ist. Daß eine solche Applikationsweise immerhin im Bereiche des Möglichen liegt, geht daraus hervor, daß von den Velden auf S. 45 seiner Artikelserie (Heft 4, 1916) von dieser Anwen-

Kurve 4. Versuch vom 13. III. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Vergiftung mit 0,7 mg Strophanthin + 30 ccm Ringer. Nach 18 Minuten bei *A* Umschaltung auf reine Ringerlösung. Bei *B* Bepinseln der Vorhöfe mit Kampfer-Ringerlösung 1:1000. Bei *C* Eintauchen des Herzens in Kampfer-Ringer 1:1000. Zeit: 1 Teilstrich = 2 Sekunden.



Kurve 5. Versuch vom 21. II. 1917 (A). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Zeit in 2 Sekunden. Durch Durchströmung mit im ganzen 0,6 mg Strophanthin + 30 ccm Ringer war Herzstillstand eingetreten, der durch Umschaltung auf reinen Ringer (*A*) nicht behoben werden konnte. Bei *B* epikardiale Applikation von Kampfer-Ringerlösung 1:10000 von etwa 1 Minute Dauer.

dungsart des Kampferöls berichtet. Im übrigen ist in den Veröffentlichungen von Untersuchungen der Kampferwirkung auf das Froschherz von einer Reihe von Autoren (Heubner 6, Harnack und Witkowski 11, Böhme 7, Hämäläinen 9, Leyden und von den Velden 10) die epikardiale (exokardiale) Applikation von Kampfer oder Kampferdämpfen bevorzugt worden.

2. Beeinflussung des systolischen Herzstillstandes durch endokardiale Kampferapplikation.

Versuch vom 29. III. 1917.

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmt mit 0,5 mg Strophanthin Thoms + 30 ccm Ringer.

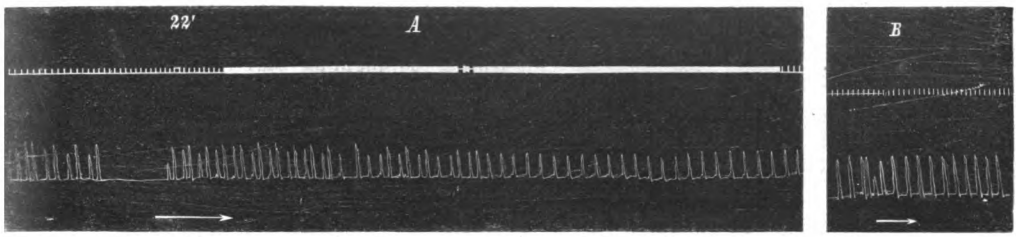
11,32 Uhr a. m. Zusatz von weiteren 0,5 mg Strophanthin zur Durchströmungsflüssigkeit.

11,37 Uhr a. m. Systolischer Herzstillstand.

11,39 Uhr a. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000 Effekt — 0.

11,42—11,47 Uhr a. m. Zunächst unveränderter systolischer Stillstand, allmählich rhythmische Pulse.

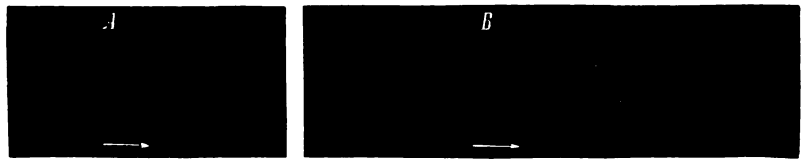
Ferner auch die Versuche vom 21. III. 1917 (A) (Kurve 6a) und 21. III. 1917 (B) (Kurve 6b).



Kurve 6a. Versuch vom 21. III. 1917 (A). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Durchströmung mit 0,5 mg Strophanthin + 30 ccm Ringer. Nach etwa 22 Minuten: Bei *A* Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000. Weiterhin Durchströmung mit reinem Ringer. Bei *B* Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000.

In gleicher Weise wie vom Epikard aus kann somit die voll ausgebildete systolische Strophanthinkontraktur des Froschventrikels vom Endokard aus zum Schwinden gebracht werden, worauf das Herz wieder kräftig und rhythmisch pulsiert. Zur Erzielung eines solchen günstigen Effektes sind nur verdünnte Kampferlösungen (1 : 10000 und schwächer) geeignet.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Böhme 7, Stockman 8) konnten wir feststellen, daß stärkere Kampferkonzentrationen (1 : 1000) vom Endokard aus das Froschherz schädigen und zum Stillstand bringen.



Kurve 6b. Versuch vom 21. III. 1917 (B). Dasselbe Herz wie im vorhergehenden Versuche (von links nach rechts zu lesen). Bei *A* regelmäßige Herzarbeit. Weiterhin durch 0,5 mg Strophanthin + 30 ccm Kampfer-Ringer 1 : 10 000 systolischer Ventrikelstillstand, der nach Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 10 000 bei *B* durch einmalige Kompression des Ventrikels beseitigt wird.

Versuch vom 15. III. 1917.

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmung mit 0,8 mg Strophanthin Thoms + 30 ccm Ringer.

11,14 Uhr a. m. Sehr kleine Pulse. Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 1000. Herzstillstand in halber Systole.

11,20 Uhr a. m. Umschaltung auf reine Ringerlösung. Herzstillstand unbehoben.

11,22 Uhr a. m.
11,24 Uhr a. m.
11,26 Uhr a. m.
11,28 Uhr a. m.
} Epikardiale Applikation von Kampfer-Ringerlösung je 15 Sekunden lang. Es treten allmählich größer werdende Systolen auf.

11,32 Uhr a. m. Rhythmische, ziemlich kräftige Systolen.

11,39 Uhr a. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 1000. Sofort Herzperistaltik und -stillstand.

3. Beeinflussung der durch Strophanthin erzeugten Arhythmie.

Die Arhythmien, welche das koordiniert schlagende Froschherz unter dem Einfluß von Giftwirkungen oder anderweitigen (z. B. photodynamischen) Schädigungen (C. Amsler und E. P. Pick 21) produzieren kann, sind bekanntlich wenig abwechslungsreich. Entweder kommt ein gleichmäßiger Pulsus alternans zur Beobachtung oder ein solcher mit gleichmäßig, aber fortgesetzt abnehmenden zweiten Schlägen, die endlich zu Frequenzhalbierung führen oder ein ungleichmäßiger Pulsus alternans. Andere Arhythmien bestehen in Bigeminie oder in Gruppenbildungen. Für die Strophanthinvergiftung ist unseres Erachtens der Pulsus alternans mit gleichmäßig schwächer werdenden

zweiten Schlägen und schließlicher Frequenzhalbierung am bezeichnendsten, doch kommen gelegentlich auch die übrigen erwähnten Allorhythmien zum Vorschein.

Daß der Kampfer bei der Regularisierung der Tätigkeit eines mit Strophanthin vergiftet gewesenen Ventrikels eine bedeutsame Rolle spielt, geht aus dem im folgenden geschilderten Versuche hervor.

Versuch vom 24. III. 1917 (A) (Kurve 7).

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmt mit 0,5 mg Strophanthin Thoms + 30 ccm Ringer.

11,32 Uhr a. m. Durchströmt mit 1,0 mg Strophanthin Thoms + 30 ccm Ringer.

11,37 Uhr a. m. Systolischer Herzstillstand.

11,39 Uhr a. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung (1 : 10 000). Das Herz steht systolisch still.

11,42—11,47 Uhr a. m. Kompression des Ventrikels. Zunächst unveränderter systolischer Stillstand, dann rhythmische Pulse.

11,48 Uhr a. m. Umschaltung auf reinen Ringer. Alsbald wieder Arhythmie und kleine Pulse.

11,52 Uhr a. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringer (1 : 10 000). Erholung des Herzens unter sehr großen und frequenten Pulsen.

11,57 Uhr a. m. Umschaltung auf reinen Ringer. Nach kurzer Zeit Arhythmie. Weiterhin nimmt die Frequenz wesentlich ab.

12,05 Uhr p. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringer (1 : 20 000). Regularisierung der Herztätigkeit, große, rasche Pulse.

Kurve 7. Versuch vom 24. III. 1917 (A). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Die Zahlen bedeuten die Minuten nach Beginn der Vergiftung mit Strophanthin. Das Herz schlägt nach Behebung des systolischen Stillstandes durch Perfusion mit Kampfer-Ringerlösung 1 : 10 000 rhythmisch und kräftig. Bei *A* wird die Kampfer-Ringerlösung durch reinen Ringer ersetzt. Alsbald Arhythmie. Bei *B* Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 20 000. Bei *C* wieder regelmäßige Herzarbeit. Bei *D* neuerlich Umschaltung auf reinen Ringer: alsbald wieder Arhythmie. Bei *E* Umschaltung auf Ringer-Kampfer 1 : 20 000. Nach kurzer Zeit Regularisierung.

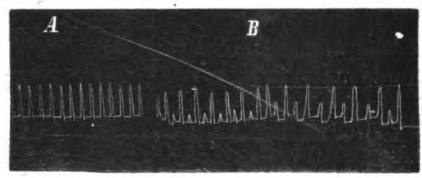
12,11 Uhr p. m. Umschaltung auf reinen Ringer. Nach kurzer Zeit wieder P. alternans, Verlangsamung der Frequenz.

12,15 Uhr p. m. Umschaltung auf Kampfer-Ringer (1 : 20000). Regularisierung, Zunahme der Frequenz.

Bemerkung. Um dem Einwande zu begegnen, daß bei der Umschaltung auf reine Ringerlösung, die aus dem ursprünglich die Strophanthinlösung enthaltenden Gefäße floß, trotz mehrfacher Durchwaschung doch noch Spuren von Strophanthin den Ventrikel erreiche nund die Arhythmie bewirken, wurde bei Durchströmung mit reiner Ringerlösung diese aus dem Herzen in das die Kampfer-Ringerlösung enthaltende Gefäß zurückgeleitet, so daß bei den darauffolgenden Durchleitungen der Kampfer-Ringerlösung die gleichen Spuren Strophanthin — falls überhaupt vorhanden — den Ventrikel passieren mußten.

Versuch vom 21. III. 1917 (C) (Kurve 8).

Das Herz, welches schon zu zwei Versuchen verwendet worden war (vgl. Kurve 6 auf S. 185), hatte nach der zweiten Behebung der Strophanthinvergiftung bereits eine halbe Stunde unter fortwährender Durchströmung mit Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000 kräftig und rhythmisch geschlagen (Kurve 8 bei *A*). Nun wurde, um mit dem dritten Versuche zu beginnen, auf reinen Ringer umgeschaltet: sofort trat wieder Arhythmie auf (bei *B*).



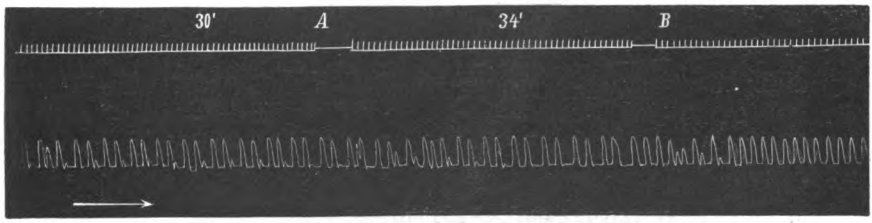
Kurve 8. Versuch vom 21. III. 1917 (C). Eskulentenherz am Williams-Apparat (bereits zu zwei Versuchen benützt). Bei *A* rhythmische Herztätigkeit bei Durchleitung von Kampfer-Ringer 1 : 10000, die schon $^1/_2$ Stunde gedauert hatte. Bei *B* Umschaltung auf reinen Ringer. Sofort Arhythmie.

Im Versuch vom 23. III. 1917 (Kurve 9) wurde andauernde Bigeminie durch direktes Einbringen kleiner Kampfermengen in den Ventrikel beseitigt.

Weitere Beweise für die Regularisierung sind im Abschnitte 5 (Beeinflussung der Reizüberleitung) angeführt (S. 191).

Wir haben bereits unserer Ansicht Ausdruck gegeben, daß es nicht genügt, die Elastizität der durch Strophanthin ad maximum verkürzten Herzmuskelfasern einfach herabzusetzen, um den systolisch stillstehenden Froschventrikel wieder zum Schlagen zu bringen. Es muß überdies der dem stillstehenden Herzen fehlende Anreiz zu neuer Tätigkeit gegeben werden. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß das Kokain auch auf das bereits mühsam schlagende Strophan-

thinfroschherz als Reizmittel wirkt. Dies kann um so weniger von der Hand gewiesen werden, als im Bilde der schweren Kokainvergiftung eine Reihe von unzweifelhaften Reizsymptomen enthalten sind: maximale Mydriasis, extreme Blässe, epileptiforme Konvulsionen. Auch bei der therapeutischen Kokainwirkung kommt mäßige Mydriasis bei konjunktivaler Anwendungsweise, sowie auch Blässe der lokal von Kokain benetzten Schleimhäute regelmäßig zur Beobachtung. Dies sind Erscheinungen, welche nicht anders als durch Erregung sympathischer Nervenelemente zu erklären sind. Das Herzklopfen und die psychische Erregung, welche gelegentlich nach



Kurve 9. Versuch vom 23. III. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Durchströmung mit 0,5 mg Strophanthin + 30 ccm Ringer. Zeit in je 2 Sekunden. Nach 16 Minuten Arhythmie und Kleinerwerden der Pulse. Durch Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10 000 werden die Pulse höher, die Arhythmie bleibt bestehen. Bei *A* und *B* werden (in der 30. und 34. Minute des Versuchs) je 0,2 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 1000 direkt in den Ventrikel eingebracht. Behebung der Arhythmie unter Frequenzzunahme.

kleineren, unter Kokainverwendung vorgenommenen Eingriffen auftreten, sind gleichfalls durch Erregung sympathischer nervöser Apparate bedingt, und ganz ebenso die das Ermüdungs- und Hungergefühl hintanhaltende Wirkung des Kauens der Kokablätter. Wir haben bei genauerer Inspektion der Kokainwirkung auf den strophanthinvergifteten Froschventrikel (vgl. S. 179, Versuch vom 1. II. 1917, Kurve 2) den Eindruck gewonnen, daß die langsamen großen Pulse auch unter dem Einfluß einer von uns nicht näher analysierten Reizwirkung des Kokains stehen.

Während aber das Kokain seiner großen Giftigkeit wegen sich zu therapeutischer Verwendung als Reizmittel nicht gut eignet, kann der Kampfer, den der Mensch in relativ großen Mengen gut verträgt, ohne weiteres als solches verwendet werden.

Jedoch ist der Nachweis, daß der Kampfer ein brauchbares Erregungsmittel der Herztätigkeit ist, wie die widersprechenden Angaben der Autoren beweisen, bisher nicht eindeutig geglückt. Ins-

besondere scheint er die Tätigkeit des normalen Herzens durchaus nicht immer zu verbessern, eher — wenigstens im Experiment — zu schädigen. Am geschwächten oder durch Gifte geschädigten Froschherzen aber fällt es nicht schwer, sich von der günstigen Kampferwirkung zu überzeugen (besonders Böhme 7, Hämäläinen 9, Leyden und von den Velden 10).

Und ebenso geht die überwiegende Ansicht der Ärzte dahin, daß das schlecht schlagende Menschenherz durch Kampfer — wenigstens vorübergehend — zu neuer Kraftentfaltung gelangt.

Die Verbesserung mangelhafter Herztätigkeit durch Kampfer ist nach mehrfacher Richtung hin denkbar:

a) durch Erhöhung der Reizbarkeit der Herzelemente für die normalen Herzreize.

b) dadurch, daß der Kampfer ohne Änderung der Reizbarkeit der Herzelemente als Extrareiz wirkt. Diese Wirkung könnte sich auf die Vorhöfe oder den Ventrikel, auf die nervösen oder die muskulären Ventrikelelemente erstrecken;

c) durch Herabsetzung der Empfindlichkeit einzelner Herzabschnitte gegenüber überstarken, pathologischen Reizen.

Für mehrere dieser Möglichkeiten ließ sich (wenigstens am Froschherzen) der Nachweis im positiven Sinne erbringen.

4. Beeinflussung der Erregbarkeit des nach Stannius isolierten, unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Ventrikels.

Der am Williams-Apparate durchströmte, durch Ligaturen an der Atrio-Ventrikulargrenze von den höher gelegenen Herzabschnitten isolierte Ventrikel wurde vom Epikard aus durch angelegte Platinelektroden mit induzierten Einzelschließungsschlägen gereizt. Da ein länger dauernder Ventrikelstillstand bei dieser Anordnung nicht eintrat, so wurde die Reizstärke bestimmt, welche eben zur Auslösung einer Extrasystole hinreichte und dieses Verhalten bei Durchströmung desselben Ventrikels mit reiner Ringerlösung und mit Kampfer-Ringerlösung (1 : 10000 und 1 : 20000) untersucht.

In zwei Versuchen konnte die Überzeugung, daß der mit Kampfer-Ringerlösung durchströmte Ventrikel reizbarer werde, nicht gewonnen werden. Im folgenden Versuche war ein solcher Einfluß des Kampfers nachweisbar:

Versuch vom 2. IV. 1917.

Eskulentenherz am Williams-Apparate, durchströmt mit Ringerlösung. An der hinteren Ventrikelfläche liegt eine Platindoppelelektrode an. Es

wird die Stärke jener Induktions-Einzelschließungsschläge bestimmt, die eben hinreicht, um an dem nach Stannius isolierten, jedoch spontan schlagenden Ventrikel eine Extrasystole auszulösen.

	R.-A.
Zunächst Extrasystole bei	7 cm
Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 10000	$8^1/_2$ cm
Umschaltung auf reine Ringerlösung . . .	8 cm
Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 10000	$8^1/_2$ und 9 cm
Umschaltung auf reine Ringerlösung . . .	8, $7^1/_2$ und $6^1/_2$ cm
Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 20000	$7^1/_2$ und 8 cm

5. Beeinflussung der Reizüberleitung von den Vorhöfen auf den Ventrikel.

Die Verkürzung einer durch Giftwirkung entstandenen Verlängerung der Überleitungszeit $A-V$, sowie die Wiederherstellung einer gänzlich gestörten Reizleitung, die zum dissoziierten Schlagen der Vorhöfe und des Ventrikels geführt hat, kann als Erhöhung der Erregbarkeit der Reizleitungswege im Herzen aufgefaßt werden. Beide Zustände: Verlängerung des Zeitintervalles $A-V$, sowie die Setzung eines vollständigen Herzblockes zwischen Vorhof und Ventrikel können durch passend dosierte Strophanthinvergiftung unschwer erreicht werden.

Wir bedienten uns bei diesen Versuchen der graphischen Aufzeichnung der Vorhofs- und Ventrikelkontraktionen des durch Zerstörung des Zentralnervensystems immobilisierten Frosches mittels der Engelmannschen Suspensionsmethode bei raschem Gange der Kymographionschleife. Ein elektrisch betriebener Stahlfederunterbrecher registrierte die Zeit in $^1/_{20}$ Sekunden (mitunter auch ein Jaquetscher Chronograph $^1/_5$ Sekunden). Daraus ließ sich die Überleitungszeit $A-V$ mit hinreichender Genauigkeit bestimmen.

Versuch vom 15. V. 1917.

Esculenta. Vorhof und Ventrikel suspendiert. Zeit $^1/_5$ Sekunden (Jaquet).

11,00 Uhr a. m. Beginn des Versuches

11,01—11,04 Uhr a. m. Überleitungszeit $A-V$ = durchschnittlich $^3/_5$ Sekunden.

11,04 Uhr a. m. 0,2 mg Strophanthin Thoms intravenös.

11,07 Uhr a. m. $A-V = {}^3/_5$ Sekunden.

11,11 Uhr a. m. $A-V = {}^4/_5$ »

11,13 Uhr a. m. $A-V = {}^4/_5-{}^5/_5$ Sekunden.

11,14 Uhr a. m. $A-V = {}^4/_5$ Sekunden.

Kampfer Ringerlösung (1 : 10000) epikardial auf das Herz in situ appliziert.

11,16 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5 - {}^4/_5$ Sekunden.
11,17 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5 - {}^4/_5$ »
11,19 Uhr a. m. $A - V = {}^4/_5$ Sekunden.
Kampfer Ringerlösung (1 : 1000) epikardial auf das Herz in situ appliziert.
11,22 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5$ Sekunden.
11,23 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5$ »
11,24 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5$ »
11,25 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5$ »
11,27 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5 - {}^4/_5$ Sekunden.
11,28 Uhr a. m. $A - V = {}^3/_5$ Sekunden.

Es ist demnach in diesem Versuche die durch die Strophanthinvergiftung veranlaßte Verlängerung der Überleitungszeit $A - V$ durch den Einfluß des epikardial applizierten Kampfers wieder rückgängig gemacht worden.

In einem anderen analogen Versuche vom 16. V. 1917 erhöhte sich das Intervall $A - V$, das zunächst ${}^3/_5$ Sekunden betragen hatte, im Verlaufe der Strophanthinwirkung auf $> {}^4/_5$ Sekunden und ging unter epikardialer Applikation von Kampfer Ringer (1 : 1000) wieder auf den Ausgangswert zurück.

Noch überzeugender ist das Ergebnis des folgenden Versuches:

Versuch vom 20. V. 1917 (Kurve 10).

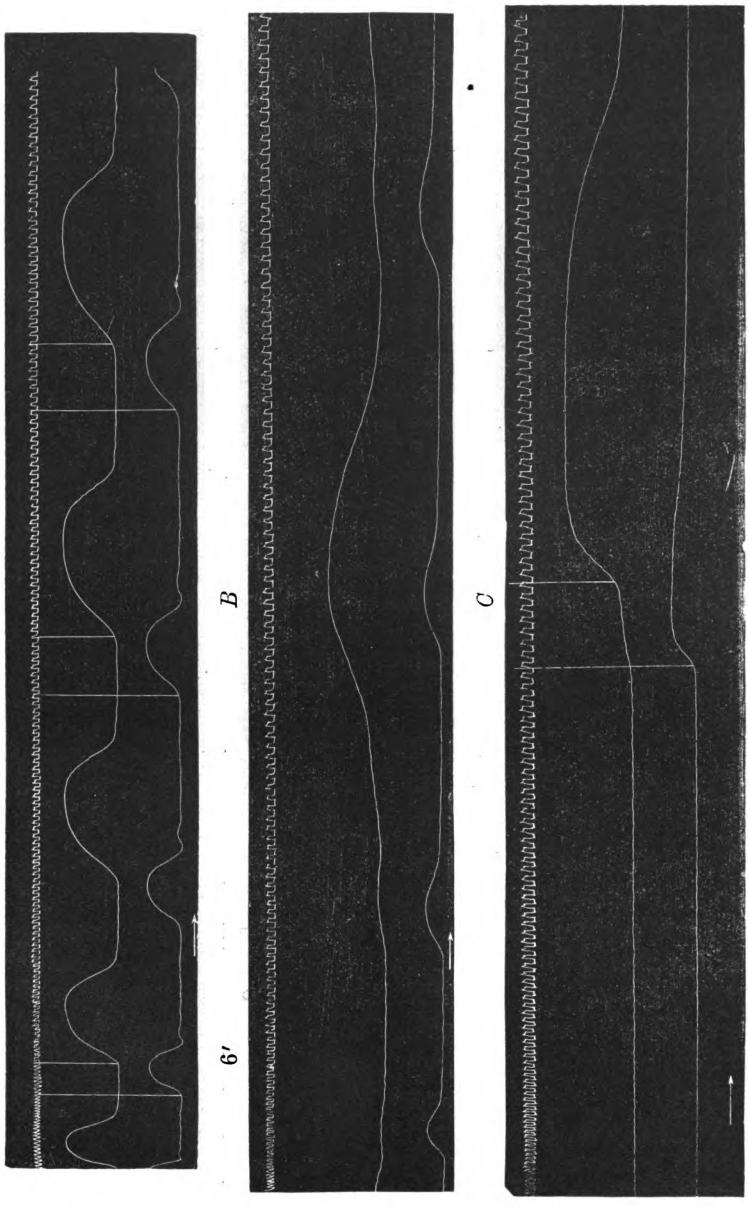
Esculenta. Vorhof- und Ventrikelkontraktionen werden in Engelmannscher Suspension registriert. Zeit in ${}^1/_{20}$ Sekunden.
11,00 Uhr a. m. Beginn des Versuches. $A - V = {}^7/_{20}$ Sekunden.
11,03 Uhr a. m. 0,1 mg Strophanthin Thoms in die Bauchvene injiziert.
11,06 Uhr a. m. Völlige Dissoziation der Herztätigkeit: auf 7 Vorhofskontraktionen entfallen 4 Ventrikelpulse.
11,09 Uhr a. m. Völlige Dissoziation der Herztätigkeit: auf 9 Vorhofskontraktionen entfallen 2 Ventrikelpulse. Die Dissoziation bleibt unvermindert bestehen.
11,23 Uhr a. m. 3 mal 1 ccm Kampfer Ringerlösung (1: 10000) intravenös. Die Dissoziation schwindet; das Herz schlägt ziemlich langsam, aber koordiniert. Frequenz etwa 6 pro Minute. Das Intervall $A - V$ beträgt ${}^7/_{20}$ Sekunden, ist demnach wieder normal geworden.

Der folgende Versuch zeigt in interessanter Weise den verschiedenen Einfluß von Novokain und Kampfer auf die durch Strophanthin verursachte Dissoziation von Vorhofs- und Ventrikeltätigkeit.

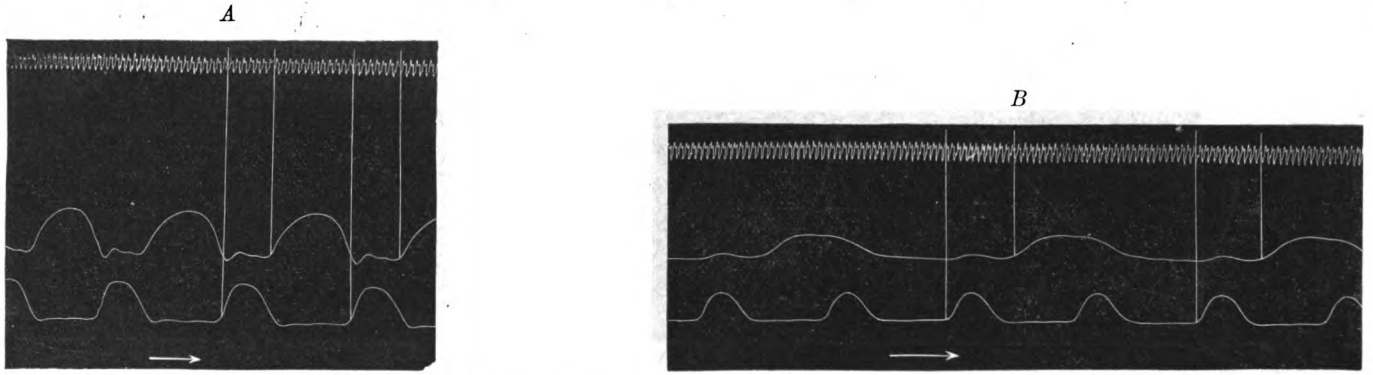
Versuch vom 21. V. 1917 (Kurven 11a und 11b).

Esculenta. Vorhofs- und Ventrikelkontraktionen in Engelmannscher Suspension registriert. Zeit in ${}^1/_{20}$ Sekunden.

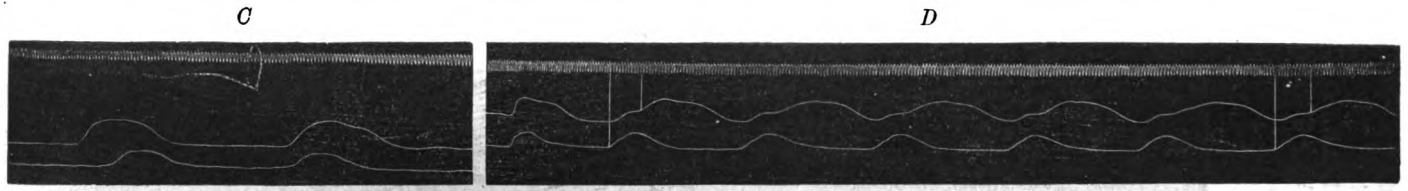
11,00 Uhr a. m. Normales Intervall $A - V = {}^{7}/_{20}$ Sekunden.
11,03 Uhr a. m. 0,1 mg Strophanthin Thoms intravenös.
11,05 Uhr a. m. Dissoziation von Vorhofs- und Ventrikeltätigkeit: auf 7 Vorhofskontraktionen 3 Ventrikelpulse.



Kurve 10. Versuch vom 20. V. 1917. Esculenta (von links nach rechts zu lesen). Linker Vorhof und Ventrikel nach Engelmann suspendiert. Zeit in $^{1}/_{20}$ Sekunden. *A* Normal. *B* 6 Minuten nach der Strophanthinvergiftung 0,1 mg intravenös). *C* Nach 20 Minuten und nach dreimal 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000 intravenös. Die untere Linie der Kurven = Vorhof. Die obere Linie der Kurven = Ventrikel.



Kurve 11a. Versuch vom 21. V. 1917. Eskulentenherz in Engelmannscher Suspension (von links nach rechts zu lesen). Zeit in $^1/_{20}$ Sekunden. *A* Normale Perioden. *B* 2 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,1 mg Strophanthin. Die obere Linie der Kurven = Vorhof. Die untere Linie der Kurven = Ventrikel.



Kurve 11b. Fortsetzung des Versuchs vom 21. V. 1917. *C* Nach intravenöser Injektion von 2 mg Novocain. hydrochlor. *D* Nach intravenöser Injektion von zweimal 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 10 000.

11,06 Uhr a. m. Pulsus alternans. $A - V =$ etwa $^{10}/_{20}$ Sekunden. Sodann Kampfer-Ringerlösung (1 : 1000) epikardial appliziert. Weiterhin völlig dissoziiertes Schlagen der Vorhöfe und des Ventrikels (Herzblock).

11,09 Uhr a. m. 2 mg Novocain. hydrochl. intravenös. Darauf erfolgen große Ventrikelpulsationen in regelmäßigen Abständen, jedoch nach wie vor völlig dissoziiert. Kampfer-Ringer (1 : 1000) epikardial ändert nichts daran.

11,12 Uhr a. m. 2 mal 1 ccm Kampfer Ringerlösung (1 : 10000) intravenös. Zunächst keine Änderung. Dann verschwindet die Dissoziation. Die Kammer folgt wieder dem Rhythmus der Vorhöfe. Das Intervall $A - V$ beträgt aber nach wie vor etwa $^{11}/_{20}$ Sekunden, hat demnach keine Verkürzung erfahren.

Anmerkung: A. Hoffmann (19) beobachtete in zweien der beschriebenen Fälle von Morgagni-Adams-Stokesschem Symptomenkomplex am Menschen Verschwinden der Dissoziation zwischen Vorhof und Ventrikel unter Atropin-Kampfertherapie.

6. Beeinflussung der Herzfrequenz.

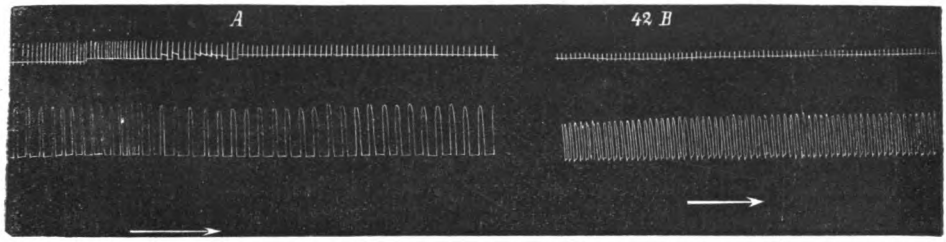
Da die typische Digitalis-(Strophanthin-)wirkung auf das Froschherz eine Pulsverlangsamung in sich schließt, war von vornherein zu erwarten, daß die Behebung dieser Vergiftung durch Kampfer von Erhöhung der Schlagzahl des Herzens begleitet sei.

Dies haben wir in der Tat regelmäßig sowohl bei epi(exo)-kardialer als auch bei endokardialer Kampfereinwirkung beobachtet.

Versuch vom 21. III. 1917 (A). Kurve 6a.

Versuch vom 21. III. 1917 (B). Dasselbe Herz wie in Versuch A, Kurve 6b.

Versuch vom 22. III. 1917. Kurve 12.

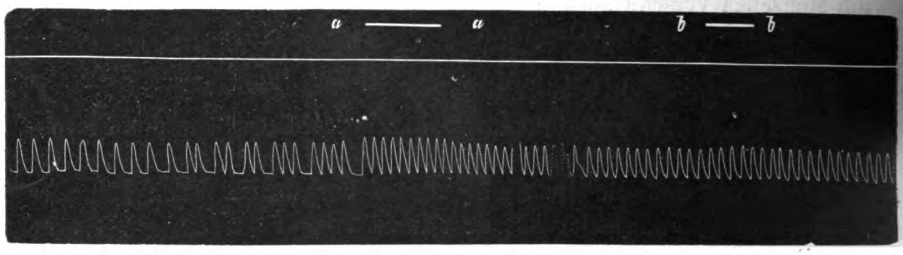


Kurve 12. Versuch vom 22. III. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Zeit: 1 Teilstrich = 2 Sekunden. *A* Vor der Durchströmung mit der Strophanthin-Ringerlösung (2,0 mg Strophanthin + 30 ccm Ringer). *B* Nach Aufhebung des Strophanthin-Herzstillstandes durch Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000.

Versuch vom 23. III. 1917. Kurve 9. Wirkung kleiner Kampfermengen (0,2 ccm Kampfer Ringerlösung 1 : 1000), die direkt in den Ventrikel eingebracht wurden.

Versuch vom 28. III. 1917 (A). Kurve 13. Wirkung epikardialer Kampferapplikation auf den nach Stannius isolierten, spontan schlagenden, unvergifteten Ventrikel.

Da die frequenzsteigernde Wirkung des Kampfers auch an dem unvergifteten, nach Stannius isolierten Froschventrikel deutlich erkennbar war, muß wohl der Schluß auf eine direkte Reizwirkung des Kampfers in dieser Richtung gezogen werden. Daß diese von der Dosierung nach Menge und Zeit abhängig ist, geht aus den Untersuchungen früherer Autoren hervor (O. Heubner, Harnack und Witkowski, Böhme, Hämäläinen, Leyden und von den Velden).



Kurve 13. Versuch vom 28. III. 1917 (A). Nach Stannius isolierter Eskulentenventrikel am Williams-Apparat; Durchströmung mit Ringerlösung. Von $a—a$ und von $b—b$ wird der Ventrikel in Kampfer-Ringerlösung 1 : 1000 eingetaucht.

7. Beeinflussung der Kontraktionsstärke.

Auch hierfür ist der Nachweis am strophanthinvergifteten Froschherzen leicht zu erbringen, da das toxische Stadium Verkleinerung der langsamen Pulse zeigt, die durch die antagonistische Kampferwirkung größer werden. Allerdings könnte der Einwand im Sinne Schmiedebergs gemacht werden, daß die Vergrößerung der Pulse infolge der Kampfergegenwirkung lediglich durch eine Anderung der Elastizität der von der Kontraktur mehr oder weniger betroffenen Herzmuskelzellen bedingt sei.

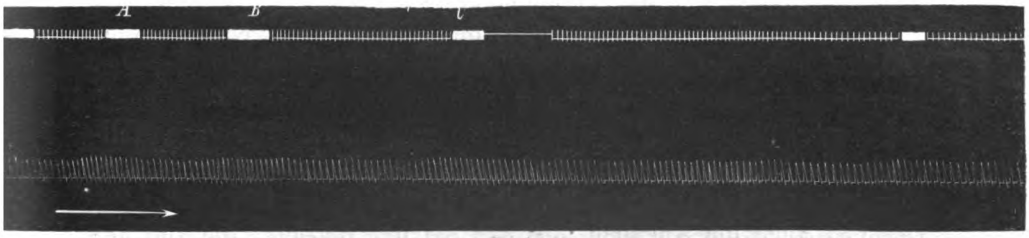
Uns scheint neben vielen anderen Versuchen der folgende dafür beweisend zu sein, daß neben dem Schwinden der Muskelverkürzung auch eine wirkliche Verstärkung der Muskelkontraktion durch Kampferwirkung vorliegt.

Versuch vom 2. III. 1917 (A), Kurve 14, vgl. auch Protokoll (S. 182 und Kurve 3, unterster Kurvenabschnitt).

Zu einer Zeit, in der längst die systolische Kontraktur geschwunden war und der Ventrikel rasch und kräftig schlug, war die jedesmalige epikardiale Kampferapplikation von Vergrößerung der

Pulse nach oben und nach unten, also im Sinne verstärkter Systole und Diastole begleitet. Weiter setzte diese Verstärkung der Ventrikelexkursionen unmittelbar mit der epikardialen Kampferapplikation ein und verschwand nach ihrem Aussetzen in kürzester Zeit.

Von der Möglichkeit einer Verstärkung der Arbeit des Froschherzens durch Kampfer haben sich auch O. Heubner (6), Maki Rioschiro (zitiert bei von den Velden 4), Hämäläinen (9), Leyden und von den Velden (10) überzeugt.



Kurve 14. Versuch vom 2. III. 1917 (A). Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Zeitmarken: je 2 Sekunden. Bei *A*, *B* und *C* epikardiale Applikation von Kampfer-Ringer 1 : 1000 durch je 15 Sekunden 20 Minuten nach Aufhebung des systolischen Strophanthin-Ventrikelstillstandes durch epikardiale Kampfereinwirkung (vgl. Kurve 3).

8. Beeinflussung der Vorhöfe des stillstehenden Froschherzens.

In einem Versuche (Versuch vom 13. III. 1917, Kurve 4, S. 184) haben wir versucht durch Auftragen von Kampfer-Ringerlösung (1 : 1000) auf die bereits stillstehenden Vorhöfe des am Williams-Apparate durch Strophanthinvergiftung eben zum Stillstand kommenden Herzens diesen aufzuhalten und zu beheben. Das Ergebnis war negativ, während nach Eintauchen des stillstehenden Ventrikels in die Kampfer-Ringerlösung (1 : 1000) die Ventrikeltätigkeit sofort aufs neue einsetzte.

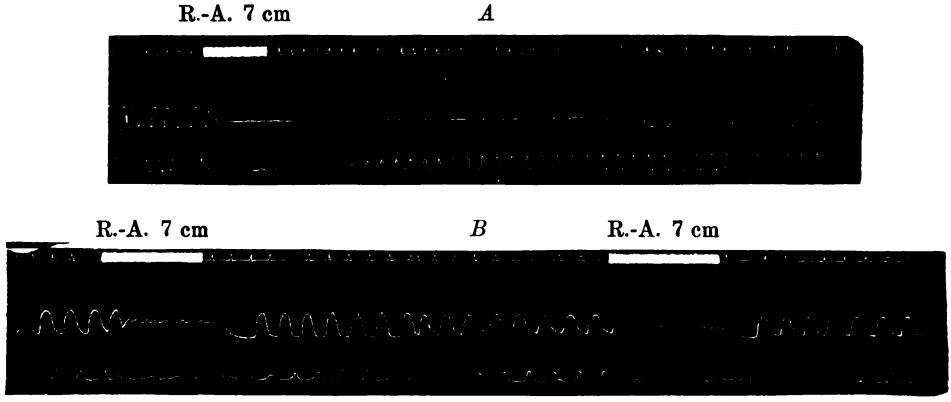
Wir müßten somit schließen, daß der Hauptangriffspunkt der Kampferreizwirkung im Ventrikel liegt.

In diesem Zusammenhange kann der Beobachtung von Harnack und Witkowski (11) gedacht werden, die wohl den Muskarinstillstand des Froschventikels durch epikardiale Einwirkung von Kampferdämpfen aufheben konnten, nicht oder fast nicht aber den der Vorhöfe: erst Atropin brachte diese wieder zum Schlagen. In Analogie mit dieser Beobachtung könnte geschlossen werden, daß auch bei der Strophanthinvergiftung die Erhöhung des Vagustonus für die Vorhöfe eine sehr bedeutende ist, so daß der auf die Vorhöfe allein ausgeübte Kampferreiz versagen muß.

9. Beeinflussung des durch faradische Reizung des »Atrio-Ventrikulartrichters« erzielbaren Herzwühlens.

Durch faradische Reizung kann das unversehrte, spontan schlagende Froschherz zu »Wühlen und Wogen« gebracht werden, was dem Flimmern des Säugetierherzens entspricht. Dieses Wühlen des Herzens überdauert nicht die Reizung (Bätke 13). Von Haberlandt (12) wurde diese Angabe dahin erweitert, daß durch einige Sekunden währende faradische Reizung des »Atrio-Ventrikulartrichters« (His), der als Verbindungssystem zwischen Vorhof und Ventrikel aufgefaßt zu werden hat, der spontan schlagende Froschventrikel besonders leicht in ein Wühlen und Wogen versetzt werden kann, das die elektrische Reizung oftmals beträchtlich (30 Sekunden und länger) überdauert. Gelegentlich wird hierbei der Vagus mitgereizt, was aus der — negativ inotropen — Wirkung auf die Vorhöfe hervorgeht (vgl. Kurve 24, Tafel III bei Haberlandt, a. a. O. Daselbst auch die Angaben über die Art der Reizung, die von uns genau befolgt wurden).

Der Versuch vom 25. V. 1917 (B) (Kurve 15) zeigt, daß durch eine 5 Sekunden lange faradische Reizung (R.-A. = 7 cm) des Atrio-Ventrikulartrichters am unversehrten, in Engelmannscher Suspension



Kurve 15. Versuch vom 25. V. 1917 (B). Esculenta in Engelmannscher Suspension. Faradische Reizung des Atrio-Ventrikulartrichters. *A* Wühlen des unversehrten Herzens nach Reizung (R.-A. = 7 cm) von 5 Sekunden Dauer. *B* Wühlen desselben Herzens nach intravenöser Injektion von 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 10 000 bei gleicher Stromstärke (R.-A. = 7 cm). Zwei Reizungen von je 6 Sekunden Dauer. Obere Linie der Kurven = Zeit in Sekunden (jede 10. Sekunde ein ausfallender Teilstrich). Mittlere Linie der Kurven = Ventrikel. Unterste Linie der Kurven = Vorhof. Die Ziffern bedeuten die Stromstärke (R.-A. in cm des Induktionsapparates). Von links nach rechts zu lesen.

schlagenden Froschherzen ein diese Reizung um 25 Sekunden überdauerndes Wühlen des stillstehenden Ventrikels erzeugt wurde. Ein einfacher, auf Vagusreizung zu beziehender Herzstillstand ist dies nicht, weil der Ventrikel, wie die eine Mittelstellung anzeigende Ventrikelkurve beweist, nicht diastolisch stillstand und erst unmittelbar, bevor die regelmäßige Herztätigkeit plötzlich wieder einsetzte, in komplette Diastole überging.

Sodann wurde 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 10000 in die Bauchvene des Frosches injiziert. Ganz kurze Zeit (etwa 1 Minute) nachher wurde bei unveränderter Stromstärke (R.-A. = 7 cm) trotz längerer Reizdauer, die sonst ungleich stärker wirksam wäre, Wühlen und Wogen des Ventrikels erzeugt, das, wie aus der Kurve hervorgeht schon nach 2—3 Sekunden von normaler kräftiger Herztätigkeit abgelöst wurde.

Die Analogie mit der von Seligmann (15), Gottlieb (16) und von Klemperer (17) behaupteten, von Winterberg (18) und von Hering (20) allerdings bestrittenen günstigen Kampferwirkung auf das flimmernde Säugetierherz ist unverkennbar. Ohne in die von beiden Seiten hartnäckig geführt Polemik einzugehen, möchten wir unsere Meinung dahin abgeben, daß durch den Kampfer ein Zustand im Froschherzen erzeugt wird, der es gegen überstarke Erregung des Übergangssystems unterempfindlich macht, worin unseres Erachtens lediglich ein therapeutisch bedeutsames Moment erblickt werden kann.

10. Die Kampferwirkung auf den mit Strophanthin und Atropin gleichzeitig vergifteten Froschherzmuskel.

Wird das isolierte Froschherz am Williams-Apparate mit einer Speisungsflüssigkeit durchströmt, welche neben Strophanthin größere Mengen von Atropin (3—5—10 mg in 30 ccm) enthält, so läßt sich mehreres beobachten.

Erstlich wird durch den Atropinzusatz der Eintritt der Strophanthinwirkung sehr hinausgeschoben, gelegentlich sogar verhindert.

Versuch vom 5. III. 1917.

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmt mit 1,0 mg Strophanthin Thoms + 10 mg Atropin. sulfur. + 30 ccm Ringer.

11,17 Uhr a. m. Noch keine Giftwirkung, daher noch 1,0 mg Strophanthin zugesetzt.

11 32 Uhr a. m. Noch kein Herzstillstand, nur langsame, etwas unregelmäßige Kontraktionen.

11,38 Uhr a. m. Umschaltung auf 10 mg Atropin. sulfur. + 30 ccm Ringer, nachher mit epikardialer Kampferapplikation keine Erholung.

Versuch vom 9. III. 1917 (Kurve 16).

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmt mit 0,8 mg Strophanthin Thoms + 10 mg Atropin. sulfur. + 30 ccm Ringer.

11,10 Uhr a. m. Noch keinerlei Wirkung.

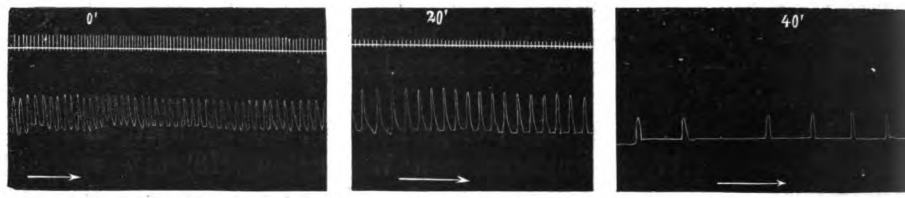
11,17 Uhr a. m. Die Pulse ungleich groß, jedoch noch rhythmisch.

11,20 Uhr a. m. Frequenz ungefähr auf die Hälfte gesunken.

11,27 Uhr a. m. Frequenz noch mehr verlangsamt.

11,30 Uhr a. m. Durch kurze Zeit Ventrikelperistaltik, danach wieder kräftige Systolen.

11,50 Uhr a. m. Gruppenweise Kontraktionen.



Kurve 16. Versuch vom 9. III. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Die Zahlen bedeuten Minuten nach Beginn der Durchströmung mit 0,8 mg Strophanthin + 10 mg Atropin. sulfur. + 30 ccm Ringer. Zeit: 1 Teilstrich = 2 Sekunden.

Versuch vom 29. III. 1917.

Eskulentenherz am Williams-Apparat.

11,00 Uhr a. m. Durchströmt mit 1,0 mg Strophanthin Thoms + 5 mg Atropin. sulfur. + 10 ccm Normalserum + 20 ccm Ringer.

11,05 Uhr a. m. Ventrikelperistaltik.

11,07 Uhr a. m. Fast völliger, diastolischer Stillstand.

11,08 Uhr a. m. Spontane Erholung, langsame große Pulse.

11,10 Uhr a. m. Pulse etwas kleiner.

11,11 Uhr a. m. Pulse rascher, etwas kleiner.

11,18 Uhr a. m. Etwa 2—3 Pulse pro Minute.

11,21 Uhr a. m. Etwa 4 Pulse pro Minute.

11,22 Uhr a. m. Diastolischer Herzstillstand, dann eine Kontraktion.

11,23 Uhr a. m. 3 Pulse, dann $^1/_2$ Minute diastolischer Stillstand.

11,24 Uhr a. m. 3 » » $^1/_2$ » » »

11,25 Uhr a. m. 3 » » $^1/_2$ » » »

11,26 Uhr a. m. 2 » » $^2/_3$ » » »

11,27 Uhr a. m. 3 » » $^2/_3$ » » »

11,28 Uhr a. m. 2 » » $^2/_3$ » » »

11,29 Uhr a. m. 4 »

11,30 Uhr a. m. 3 »

Versuch abgebrochen, Herz halbdiastolisch.

In folgenden, an gleich großen Eskulenten ausgeführten Kontrollversuchen ohne Atropin kam das Herz das eine Mal (Versuch

vom 27. III. 1917) durch 0,8 mg Strophanthin + 5 ccm Normalserum + 10 ccm Ringer nach 9 Minuten, das zweitemal (Versuch vom 29. III. 1917) durch 1,0 mg Strophanthin + 10 ccm Normalserum + 20 ccm Ringer nach 11 Minuten, das drittemal (Versuch vom 1. III. 1917, Kurve 17) durch 0,6 mg Strophanthin + 10 ccm Serum + 20 ccm Ringer nach 12 Minuten zu dauerndem Stillstande, und zwar stets in maximaler Systole.

Kurve 17. Versuch vom 1. III. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat (von links nach rechts zu lesen). Druckhöhe 20 cm. Die Ziffern bedeuten Minuten nach Beginn der Durchströmung mit 0,6 mg Strophanthin + 10 ccm Normalserum + 20 ccm Ringer. Bei *A* Herzstillstand in maximaler Systole.

Zweitens bleibt der strophanthinvergiftete Froschventrikel, wenn der Atropinzusatz einigermaßen beträchtlich ist (3—5 mg und mehr auf 30 ccm Flüssigkeit) niemals auch nur annähernd in Systole stehen, sondern in halbdiastolischer oder gar in diastolischer Stellung. Beides läßt sich nur durch Schwächung der Herzmuskelfasern infolge der Vergiftung mit den ansehnlichen Atropinmengen erklären: es wird die Ausbildung der Digitaliskontraktur erschwert oder unmöglich gemacht. Solange die Muskelfasern nicht völlig gelähmt sind, halten die normalen Herzreize noch einigermaßen — wenn auch stark reduziert — die Herztätigkeit aufrecht, was gleichfalls im Rahmen der Schmiedebergschen Auffassung des Zustandekommens des Digitalis-Ventrikelstillstandes liegt. Sind sie aber durch Atropin endgültig gelähmt, so bleibt selbstredend der Ventrikel diastolisch stehen, da ja die Digitaliskontraktur sich von vornherein nicht ausbilden konnte.

Aber es wird auch die günstige Kampferwirkung mehr oder weniger vermißt, wenn der Durchströmungsflüssigkeit beträchtliche Atropinmengen zugesetzt worden sind.

Die Fig. 2 und 3 geben die Größenverhältnisse der Herzen zweier gleichschwerer Eskulenten wieder, die das eine Mal (2) mit, das andere Mal (3) ohne Atropinzusatz zur Strophanthinlösung zu dauerndem Stillstande am Williams-Apparate gebracht wurden.

Dieses Versagen des Kampfers bei den mit Strophanthin + Atropin gleichzeitig vergifteten Herzen läßt nur die Deutung zu, daß der Wirksamkeit des Kampfers als Erregungsmittel der Muskelfasern des Herzens in quantitativer Richtung Grenzen gesetzt sind: ist die Herzmuskelzelle allzu sehr geschwächt oder gar gelähmt, so kann diese Veränderung nicht durch Kampfer (aber auch nicht durch Kokain: Versuche vom 1. III. und 29. III. 1917) aufgehoben werden.

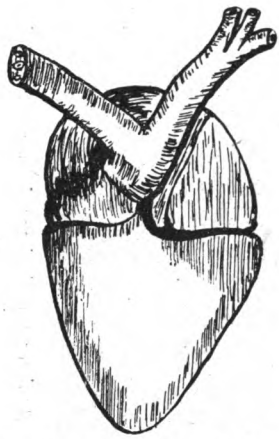


Fig. 2. Ventrikelstillstand nach Vergiftung mit Strophanthin + Atropin.

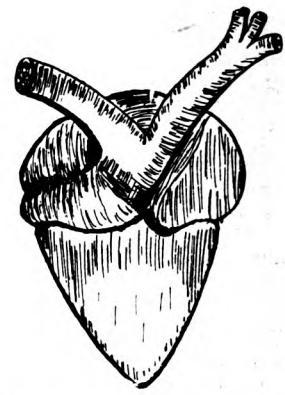


Fig. 3. Ventrikelstillstand nach Vergiftung mit Strophanthin (ohne Atropin).

Der Grad der Schwächung des am Williams-Apparate arbeitenden — nicht strophanthinvergifteten — Froschventrikels durch Atropin geht aus folgendem Versuche hervor:

Versuch vom 12. V. 1917 (Kurve 18)

Eskulentenherz am Williams-Apparate. Es wird der Maximaldruck bestimmt, zu dessen Aufbringung der Ventrikel fähig ist, indem in einem Moment der Diastole das Abflußrohr jenseits des seitlich eingeschalteten Hg-Manometer vorübergehend abgeklemmt wird. Werte (verdoppelt) in Millimeter Hg.

11,00 Uhr a. m. Durchströmung mit reinem Ringer Maximaldruck.
11,01 Uhr a. m.
11,02 Uhr a. m. } etwa 33 mm Hg.
11,03 Uhr a. m.

Dann Umschaltung auf 5 mg Atropin. sulphur. + 30 ccm Ringer.

11,05 Uhr a. m. Maximaldruck 33 mm Hg.

11,07 Uhr a. m. Maximaldruck 29 mm Hg.

11,08 Uhr a. m. Maximaldruck 29 mm Hg.

11,09 Uhr a. m. Maximaldruck 28 mm Hg.

Dann Umschaltung auf reinen Ringer.

11,12—11,21 Uhr a. m. Maximaldruck durchschnittlich 28 mm Hg. Dann wieder Umschaltung auf die Atropinlösung.

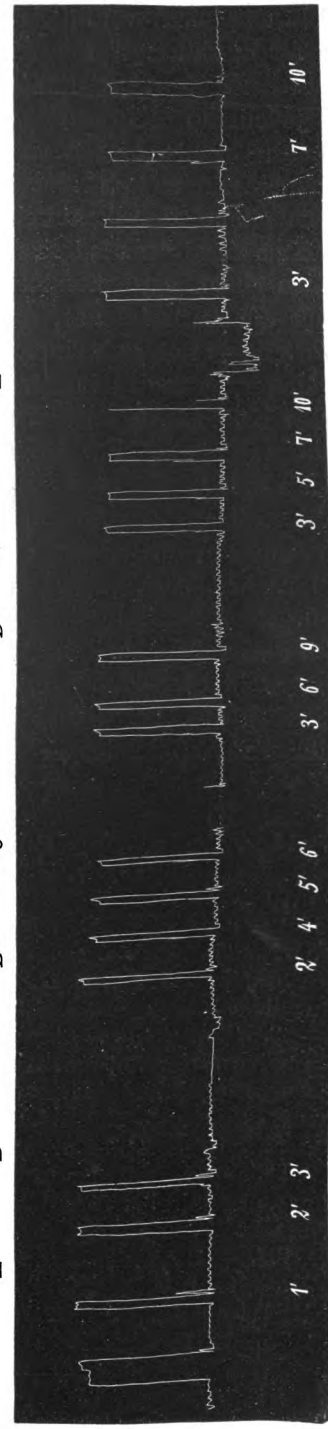
11,21—11.31 Uhr a. m. Maximaldruck durchschnittlich 28 mm Hg. Dann Umschaltung auf Kampfer-Ringerlösung 1 : 10 000.

11,31—11,41 Uhr a. m. Maximaldruck durchschnittlich 27—28 mm Hg.

Zusammenfassung.

Das Studium der Kampfervergiftung am strophanthinvergifteten Froschherzen bietet insofern viele Vorteile, als — wie aus den in den Abschnitten 1—10 angeführten Untersuchungen hervorgeht — an diesem Objekt ungleich mehr Möglichkeiten der Schädigung der Herzarbeit gegeben sind, als bei der Wahl der Chloralvergiftung, bei welcher nach der herrschenden Anschauung in erster Linie die reizerzeugenden Apparate geschwächt werden.

Unzweifelhafte Aufschlüsse über den Angriffspunkt der Kampfergegenwirkung vermögen unsere Versuche schon



Kurve 18. Versuch vom 12. V. 1917. Eskulentenherz am Williams-Apparat. Bestimmung des »Maximaldruckes« der Ventrikelarbeit in mm Hg eines Hg-Manometers durch Abklemmen des Abflusses. Die Zahlen bedeuten die Minuten der jeweiligen Durchströmung. Bei *A* Durchströmung mit reinem Ringer. Bei *B* Umschaltung auf 5 mg Atropin. sulfur. + 30 ccm Ringer. Bei *C* Umschaltung auf reinen Ringer. Bei *D* Umschaltung auf Atropin-Ringer wie bei *B*. Bei *E* Umschaltung auf Kampfer-Ringer 1 : 10 000.

deshalb nicht zu geben, weil das am Williams-Apparate durchströmte Froschherz für diese Frage kein sehr geeignetes Substrat ist. Gerade das Versagen der Kampferwirkung am atropinvergifteten Herzmuskel verschließt jeden Einblick in das Problem: nervös oder muskulär?, das aus diesem Grunde hier nicht weiter diskutiert werden soll.

Eine andere Frage verdient aber gestreift zu werden, weil sie für die Behandlung des kranken Menschenherzens bedeutungsvoll ist: ob der Kampfer besser als vorübergehender Reiz wirkt, der das versagende, in einem sogenannten Circulus vitiosus verfangene, Herz trifft und nur die Aufgabe hat, diesen zu durchbrechen, oder ob er mit mehr Vorteil — etwa von einem Depot aus allmählich resorbiert — in kleinen Mengen ständig in der Blutbahn anwesend sein soll.

Für beide Fälle dieser Alternative lassen sich Gründe aus unseren Versuchen herausfinden. Für Brauchbarkeit der Kampferanwendung als kurze Zeit währender »Herzreiz« sprechen die günstigen Resultate der epikardialen Applikation auf das Froschherz und auch die allgemein versuchte, wenn auch recht schematisch geübte Beeinflussung des agonal versagenden menschlichen Herzens mit Kampferölinjektionen.

Daß aber Kampfer bei fortgesetztem Wirksamwerden kleiner Mengen sehr wohl eine günstige Dauerwirkung auszuüben vermag, geht aus unseren auf S. 187 und 188 angeführten Erfahrungen über Behebung der Arhythmie des Froschherzens hervor.

Literatur.

1. L. Weiler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, 1916, S. 131. — 2. A. Fröhlich und H. H. Meyer, Münch. med. Woch. 1917, Nr. 9, S. 289. — 3. E. Meyer und L. Weiler, Ebenda 1916, Nr. 43. — 4. R. von den Velden, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh., VIII. Jahrg., Nr. 3—6, Febr.—Mai, 1916. — 5. Huldschinsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 58, 1908, S. 413. — 6. O. Heubner, Arch. f. Heilk. Bd. 11, 1870, S. 334. — 7. Böhme, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 52, 1905, S. 346. — 8. R. Stockman, Journ. of Phys. Bd. 9, 1888, S. 82. — 9. Hämäläinen, Skand. Arch. f. Phys. Bd. 21, 1909, S. 64. — 10. Leyden und von den Velden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, 1916, S. 24. — 11. Harnack und Witkowski, Ebenda Bd. 5, 1876, S. 401. — 12. Haberlandt, Ztschr. f. Biol. Bd. 61, S. 1. — 13. Bätke, Pflügers Arch. Bd. 71, 1898, S. 421. — 14. Werschinin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, 1910, S. 388. — 15. Seligmann, Ebenda Bd. 52, 1905, S. 333. — 16. Gottlieb, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 2, 1905, S. 385 und Bd. 3, 1906, S. 588. — 17. Klemperer, Ebenda Bd. 4, 1907, S. 389. — 18. Winterberg, Ebenda Bd. 3, 1906, S. 182. — 19. A. Hoffmann, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 100, 1910, S. 173. — 20. H. E. Hering, Zentr. f. Phys. Bd. 19, 1905, Nr. 5. — 21. C. Amsler und E. P. Pick, Wien. klin. Woch. 1917, Nr. 10 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 82, 1917, S. 86. — 22. Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 70, 1912, S. 439.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Untersuchungen über die periphere Wirkung des Physostigmins.

Von

Hermann Fühner.

(Mit 9 Kurven.)

Zwei Punkte sind bis heute hinsichtlich der peripheren Wirkung des Physostigmins noch durchaus nicht sichergestellt: Einmal, ob das Gift an der Muskulatur oder am motorischen Nervenende angreift und weiter, ob es sich dabei um eine erregende oder lediglich erregbarkeitssteigernde Wirkung handelt.

Schmiedeberg[1]) hat seit der bekannten Untersuchung von Harnack und Witkowski[2]) immer daran festgehalten, daß das Physostigmin eine Wirkung auf die quergestreiften und glatten Muskeln selbst besitzt. »Nervöse Gebilde dieser Organe werden nicht direkt von dem Gift beeinflußt.« Die Ansicht von Schmiedeberg und Harnack gründet sich hauptsächlich auf antagonistische Giftversuche an verschiedenen Organen: einmal auf die Beobachtungen von Harnack und Witkowski, daß das Physostigmin seine Wirkung an den unwillkürlich tätigen Organen, Herz, Iris und Darm, noch äußert nach Lähmung ihrer Innervation durch Atropin; dann

---

1) O. Schmiedeberg und E. St. Faust, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl., Leipzig 1913, S. 205.

2) E. Harnack und L. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und das Calabarin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5, 401 (1876).

auf die ähnlichen Angaben von Pal[1]), Rothberger[2]) u. a. für den Skelettmuskel, an dem sich das Gift noch wirksam erweist, wenn die Nervenenden durch Curare gelähmt sind.

In diesen Versuchen handelt es sich nach Harnack und Schmiedeberg um einen scheinbaren Antagonismus. Das Nervenende ist durch Atropin bzw. Curarin gelähmt, d. h. durch erregende Gifte, wie Muskarin und Pilokarpin, nicht erregbar, so daß man dazu gelangt, für die erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins einen periphereren Angriffsort, nämlich die Muskulatur selbst, anzunehmen. Indes fragt es sich doch, ob die Atropin- und Curarinwirkung eine solch irreversible ist. Es könnte in diesen Versuchen auch ein wahrer Antagonismus vorliegen, derart, daß das Physostigmin, im Gegensatz zu Pilokarpin und Muskarin, die beiden anderen Gifte aus ihrem Angriffsort, dem Nervenende, verdrängt und an ihre Stelle tritt, — eine Möglichkeit, die Harnack[3]) in seiner letzten Veröffentlichung über den Gegenstand zugegeben hat und für welche die Ergebnisse der unten erwähnten Nervendegenerationsversuche sprechen.

Lassen sich auch alle am Physostigmin beobachteten Wirkungen mit Schmiedeberg aus einem muskulären Angriffsort des Giftes verstehen, muß man doch anderseits bekennen, daß sich aus den genannten antagonistischen Versuchen kein Beweis einer direkten Muskelwirkung erbringen läßt. Die Methode der antagonistischen Giftversuche erscheint somit unzureichend, um sicheren Aufschluß über die Lokalisation von Giftwirkungen zu gewinnen, eine Tatsache, auf die früher schon Magnus[4]) hingewiesen hat.

Im Gegensatz zur Ansicht von Schmiedeberg hat nach derjenigen von Meyer und Gottlieb[5]) und auch von Dixon und Ransom[6])

1) J. Pal, Physostigmin ein Gegengift des Curare. Zentralbl. f. Physiolog. 14, 255 (1900).

2) J. C. Rothberger, Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin. Arch. f. d. ges. Physiol. 87, 117 (1901). Vgl. ferner: D. Schweder, Über Eserin und Eseridin. Dissertation. Dorpat 1889. S. 59. — Ch. W. Edmunds and G. B. Roth, Concerning the Action of Curara and Physostigmine upon Nerve Endings or Muscles. Amer. Journ. of Physiology 23, 28 (1908).

3) E. Harnack, Über die Wirkungen des Physostigmins auf muskuläre Organe. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 5, 194 (1909).

4) R. Magnus, Kann man den Angriffsort eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Arch. f. d. ges. Physiol. 123, 106 (1908).

5) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., Berlin, Wien 1914, S. 144.

6) W. E. Dixon und F. Ransom, Die elektive Wirkung von Arzneien auf das periphere Nervensystem. Ergebnisse d. Physiologie 12, 783 (1912).

das Physostigmin in quergestreifter und glatter Muskulatur seinen Angriffsort an den Nervenendigungen, ein Schluß, welcher sich vor allem auf die Nervendegenerationsversuche von Schultz[1]), Anderson[2]) und Magnus[3]) aufbaut. Schultz und Anderson zeigten am Auge, daß nach Oculomotoriusdegeneration Physostigmin keine Pupillenverengerung mehr herbeiführt. Magnus stellte fest, daß die fibrillären Zuckungen des Skelettmuskels durch das Gift nach Degeneration der motorischen Nerven ausbleiben. Man ist heute geneigt, der Degenerationsmethode sicherere Resultate zuzuschreiben, als der erstgenannten. Doch ergeben sich auch hier bei Versuchen, Giftwirkungen in ihrem Angriffsort zu bestimmen, große Schwierigkeiten, wie das Beispiel des Curarins, Adrenalins und anderer Gifte lehrt, bei denen die Untersucher zur Annahme einer zwischen Muskel und Nerv liegenden hypothetischen »Myoneuralverbindung« als Ort der Wirkung gedrängt wurden, ein Ergebnis, das kaum befriedigend genannt werden kann. Auch beim Physostigmin ist der aus den Degenerationsversuchen gezogene Schluß eines nervösen Angriffsortes kein einwandfreier: Wenn nach Nervendurchschneidung das Erfolgsorgan schließlich nicht mehr auf das Gift reagiert, so kann dies wohl daran liegen, daß das Gift am degenerierenden Nervenende angreift. Andererseits aber könnte hier, als Folge der fehlenden Innervation, die Muskelsubstanz schon so weit pathologisch verändert sein, daß sie auf eine direkte Wirkung des Physostigmins nicht mehr anspricht. Jedenfalls gibt es bis heute ebensowenig einen sicheren Nachweis für einen nervösen Angriffsort der peripheren Physostigminwirkung, wie für einen muskulären.

Letzteren Schluß ziehen auch Loewi und Mansfeld[4]) aus ihrer Untersuchung über den Wirkungsmodus des Physostigmins, in welcher sie zugleich zeigten, daß das Gift die Erregbarkeit der peripheren Organe für Nervenreizung steigert. Auf diese und ältere Untersuchungen mit demselben Befund stützt sich die Angabe von Meyer und Gottlieb, daß die Wirkung des Physostigmins »nicht in einer unmittelbaren Erregung, sondern in einer hochgradigen Erregbarkeitssteigerung« besteht. Zurückhaltender ist Schmiedeberg in seinem Urteil, welches dahin lautet, daß die Muskulatur »in einen Zustand

1) P. Schultz, Über die Wirkungsweise der Mydriaca und Miotica. Arch. f. Physiol. 1898, S. 47.

2) H. K. Anderson, The Paralysis of involuntary Muscle. Part III. Journ. of Physiol. 33, 414 (1905/6).

3) R. Magnus, Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Arch. f. d. ges. Physiologie 123, 99 (1908).

4) O. Loewi und G. Mansfeld, Über den Wirkungsmodus des Physostigmins. III. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62, 185 (1910).

direkter Erregung« versetzt wird, »der vielleicht von einer hochgradigen Steigerung ihrer Erregbarkeit abhängt«, während Dixon und Ransom lediglich feststellen, daß verschiedene Forscher die Wirkung des Physostigmins »nicht als eine unmittelbare Erregung, sondern als eine Erregbarkeitssteigerung ansehen«.

Angesichts dieser Unsicherheit mag es nicht unwichtig erscheinen, wenn, wie dies nachstehend geschieht, an einem einfachen Objekte der Nachweis geführt werden kann, daß das Physostigmin — ebenso sicher wie der Baryt — an der kontraktilen Substanz direkt angreift, und daß diese Wirkung in einer Erregbarkeitssteigerung gegenüber chemischer Reizung besteht. Es läßt sich solches an der glatten Muskulatur des Blutegels zeigen auf Grund synergistischer Versuche mit Physostigmin und Baryt.

Dieses am niederen Tier gewonnene Ergebnis braucht natürlich keineswegs für den Warmblüterorganismus Gültigkeit besitzen. Immerhin kommt ihm insofern Bedeutung zu, als sich hiermit erstmalig eine rein muskulär-erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins nachweisen läßt und als, wie erwähnt, auch die am Warmblüter gemachten Beobachtungen in einer muskulären Erregbarkeitssteigerung ihre Erklärung finden können.

Die in die Arbeit aufgenommenen Kurven sind alle von Blutegelstücken in der Länge von zehn Ringeln mit 10facher Schreibhebelvergrößerung aufgezeichnet. Die Zeitmarkierung zeigt Minuten an. Die Wiedergabe der Kurven im Druck erfolgte in halber Größe der Originale.

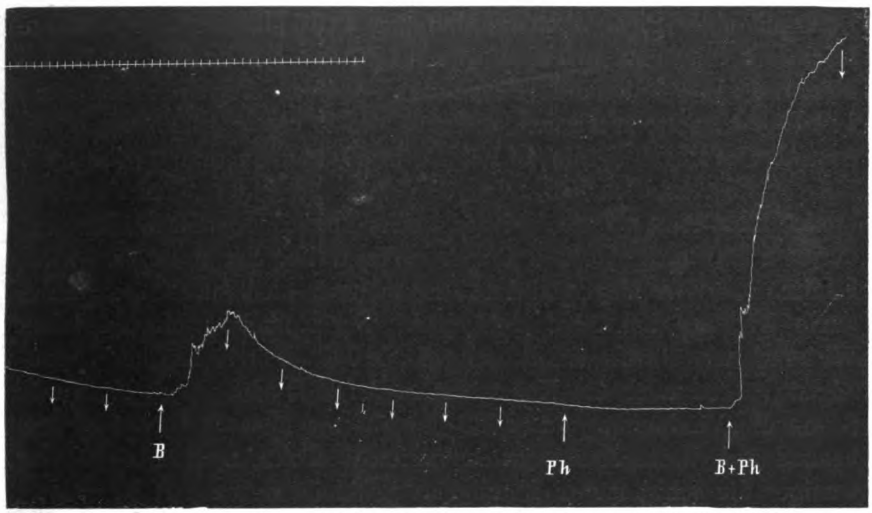
Die Wirkung des Physostigmins am zentrenfreien Blutegelpräparat.

Wie ich[1]) vor kurzem zeigte, ist das zentrenfreie Blutegelpräparat außerordentlich geeignet, die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins gegenüber chemischer Reizung zur Anschauung zu bringen. Hängt man ein in beschriebener Weise hergestelltes, mit Schreibhebel verbundenes Blutegelpräparat in Physostigminsulfatverdünnungen innerhalb der Grenzen von 1 : 100 Millionen und darüber bis 1 : 100000, so ist an demselben keine Wirkung zu sehen. Das Präparat verharrt stundenlang in seiner normalen Ruhestellung und schreibt eine horizontale Gerade. Und doch sind diese Physo-

1) H. Führer, Untersuchungen über den Synergismus von Giften. IV. Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 82, 51 (1917). — Derselbe, Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. Ebenda S. 81.

stigminlösungen durchaus nicht unwirksam an dem Blutegelstück: Die erregende, kontrahierende Wirkung von Azetylcholin, Cholin muskarin, Nikotin, Chinin und Baryt wird durch Vorbehandlung des Präparates mit den genannten Verdünnungen verstärkt, während dies nicht der Fall ist bei der Wirkung von Cholin und Pilokarpin. Am meisten ausgeprägt zeigte sich ein potenzierter Synergismus bei den Kombinationen Azetylcholin-Physostigmin. Auf die Wirkung der Kombination von Physostigmin und Baryt und auf die Wirkung von Physostigmin allein in stärkeren Konzentrationen soll hier näher eingegangen werden.

Ein gut ansprechendes Blutegelpräparat kontrahiert sich langsam in einer Bariumchloridlösung 1:40000, wie Kurve 1 zeigt.



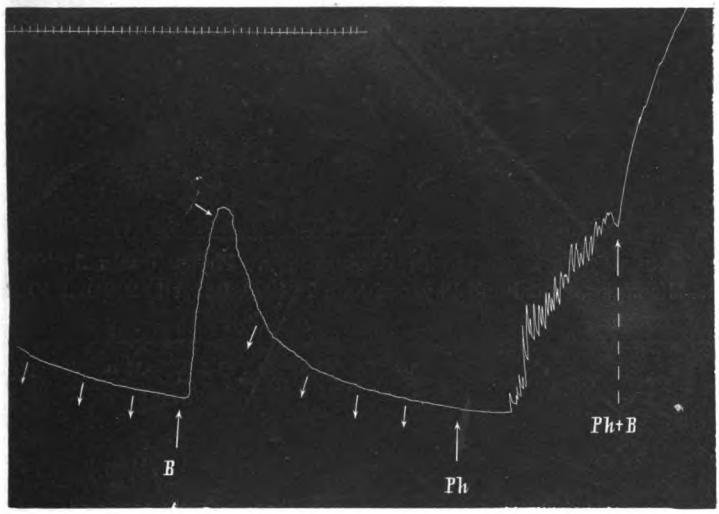
Kurve 1. Blutegel. Zentrenfreies Rückenstück. Baryt 1:40000 10 Minuten. Physostigmin 1:10 Millionen 20 Minuten. Mischung, enthaltend Baryt 1:40000, Physostigmin 1:10 Millionen, 10 Minuten.

Eigentümlich ist dieser Barytkontraktion, daß sie, auch in stärkeren Lösungen, nicht sofort beim Einbringen des Präparates in die Lösung beginnt, sondern nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit. Wäscht man 10—15 Minuten nach Beginn der Vergiftung mit Ringerlösung so lange aus, bis das Präparat wieder seine ursprüngliche Länge angenommen hat und verbringt es von neuem in die Lösung, so ist die Latenzzeit verkürzt und das Präparat kontrahiert sich das zweitemal, in der gleichen Zeit wie zuvor, stärker. In Kurve 1 und 2 ist nur je eine Barytvergiftung des Präparates wiedergegeben, so daß

hier diese Wirkungen nicht zu sehen sind. Sie treten dagegen sehr deutlich zutage in Kurve 24 und 25 der früher erwähnten Arbeit. Bei wiederholter Vergiftung eines Blutegelpräparates bekommt man darum ein treppenförmiges Ansteigen der Kontraktionen bei gleichlanger Vergiftung, was sich durch eine zunehmende Erregbarkeitssteigerung des Präparates unter der Barytwirkung erklären dürfte. Der Baryt wirkt nicht nur erregend, sondern in den kleinen, beim Auswaschen zurückbleibenden Mengen auch erregbarkeitssteigernd für weitere Vergiftungen durch dieselbe Konzentration. Sehr viel stärker wird nun aber der Baryt in seiner kontrahierenden Wirkung positiv beeinflußt durch schwache Physostigminkonzentrationen. Kurve 1 zeigt, wie die mäßige Wirkung der Barytkonzentration 1 : 40000 zu einer maximalen wird nach Vorbehandlung des Präparates mit einer Physostigminverdünnung 1 : 10 Millionen. Die Kurve ist aufgenommen an einem Blutegelstück, das sich in 40 ccm Barytlösung 1 : 40000 befand, denen dann 0,4 ccm Physostigminlösung 1 : 100000 zugesetzt wurden, während die Physostigminlösung allein aus 0,4 ccm Physostigmin 1 : 100000 in 40 ccm Ringerlösung bestand. Bei der kombinierten Wirkung von Baryt und Physostigmin handelt es sich nicht etwa um die Addition zweier kontrahierender Wirkungen, der von Physostigmin und Baryt. Wie weiter unten gezeigt wird, besitzen stärkere Physostigminlösungen zwar auch direkt kontrahierende Wirkung am Blutegelpräparat. Zur Erzielung einer solchen Wirkung, wie sie die Barytlösung 1 : 40000 besitzt, ist von Physostigmin allein aber die Konzentration 1 : 2000 nötig (vgl. Kurve 4). Schon die Verdünnung 1 : 10000 bewirkt am nicht anderweitig vorbehandelten Blutegelpräparat kaum mehr Tonusanstieg, noch viel weniger die schwächeren Lösungen. Es bleibt darum zur Erklärung der Wirkung des Physostigmins in den schwachen Konzentrationen nur diejenige übrig, daß es die Erregbarkeit des Präparates für die chemische Reizung durch Bariumchlorid steigert, vielleicht in der Weise, daß es die Geschwindigkeit des Eindringens der Barytlösung in die Muskelzelle fördert.

Diese erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins nimmt mit steigender Konzentration des Giftes zu bis zu den Konzentrationen, welche allein schon kontrahierend wirken. Mit stärkeren Physostigminlösungen lassen sich Spuren von Baryt, welche an sich nicht mehr am Blutegel wirksam erscheinen, erkennen. Kurve 2 zeigt die Einwirkung von Baryt 1 : 20000 während 5 Minuten, die durch 5maliges Auswaschen von je 5 Minuten vollständig beseitigt erscheint. Daß das Präparat aber trotzdem noch barythaltig

ist, beweist der Erfolg der Einwirkung einer Physostigminlösung 1 : 20000, welche im Verlauf von 20 Minuten einen stärkeren Tonusanstieg bewirkt, als in Kurve 4 die Physostigminkonzentration 1 : 2000. Mischungen derartig starker Lösungen von Physostigmin 1 : 20000 mit Baryt 1 : 20000 geben, wie Kurve 2 weiter zeigt, in wenigen Minuten maximale Kontraktion. Auf Grund dieses Synergismus von Physostigmin und Baryt ließe sich vielleicht quantitativ bestimmen, wieviel im gegebenen Falle nach mehrmaligem Auswaschen einer Lösung noch in dem Präparate zurückbleibt, und man könnte so

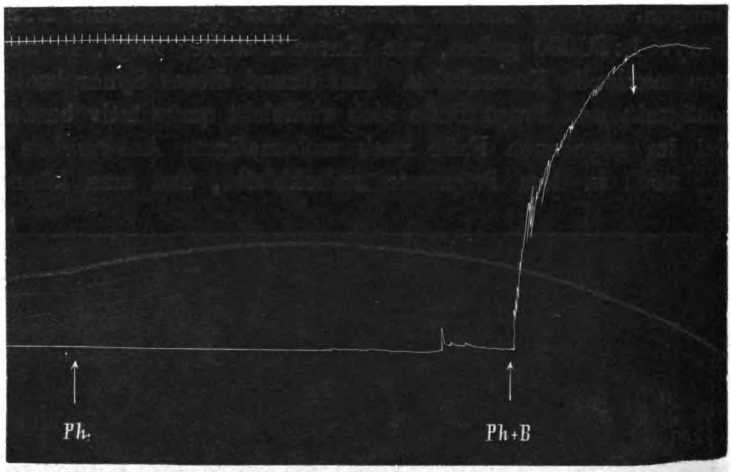


Kurve 2. Blutegel. Zentrenfreies Rückenstück. Baryt 1 : 20000 5 Minuten. Physostigmin 1 : 20000 20 Minuten. Mischung, enthaltend Baryt 1 : 20000, Physostigmin 1 : 20000, 2 Minuten.

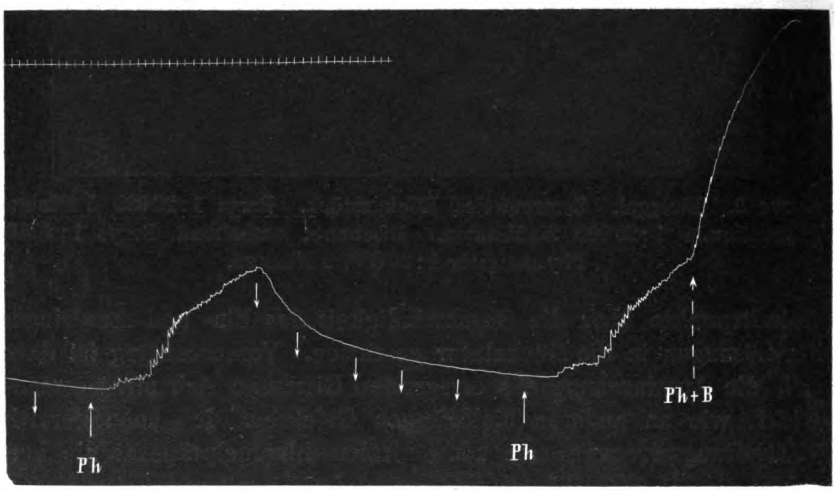
Anhaltspunkte über die Geschwindigkeit des Ein- und Ausdringens der Lösungen in die Muskulatur gewinnen. Voraussetzung ist dabei, daß die Auswaschung des erregenden Giftes an sich nicht erregend wirkt, wie an anderen biologischen Objekten. Ich habe derartige »Entgiftungserregung« am zentrenfreien Blutegelpräparat nie beobachtet.

Wie erwähnt, bewirken Physostigminlösungen 1 : 10000 für sich allein meist keine Kontraktion des Blutegelpräparates. Nur an besonders empfindlichen Stücken sieht man einen leichten Tonusanstieg bei langem Verweilen in der Lösung. Auch 1 : 5000 ist nicht regelmäßig wirksam. Kurve 3 zeigt ein Präparat, an dem die 1 stündige Einwirkung von Physostigminsulfat 1 : 4000 ohne jegliche Wirkung

blieb. Trotzdem war das Blutegelstück nicht reaktionslos, wie die Zugabe von 0,2 ccm Barytlösung 1 : 1000 zu den 40 ccm Physostig-



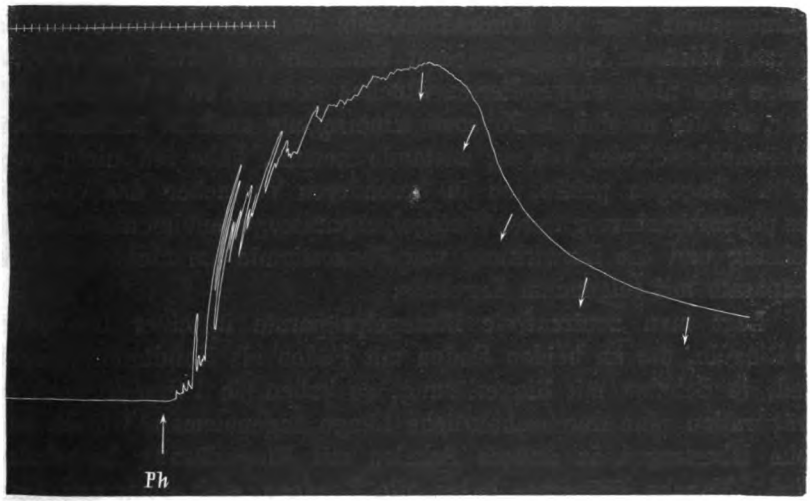
Kurve 3. Blutegel. Zentrenfreies Rückenstück. Physostigmin 1 : 4000 60 Minuten. Mischung, enthaltend Physostigmin 1 : 4000, Baryt 1 : 200 000, 10 Minuten.



Kurve 4. Blutegel. Zentrenfreies Rückenstück. 2 mal Physostigmin 1 : 2000 je 20 Minuten. Mischung, enthaltend Physostigmin 1 : 2000, Baryt 1 : 800 000, 4 Minuten.

minlösung zeigte: Im Verlauf von 10 Minuten kam maximale Zusammenziehung zustande in dieser Lösung, welche neben dem Physostigmin Baryt in der Verdünnung 1 : 200 000 enthielt.

Regelmäßig langsam kontrahierend wirkt erst Physostigminsulfat 1 : 2000. Kurve 4 zeigt die zweimalige Einwirkung dieser Lösung durch je 20 Minuten. Auf Zugabe einer geringen Barytmenge zur Erzielung der Konzentration 1 : 800000 erfolgte maximale Kontraktion im Verlauf von 4 Minuten. Bemerkenswert bei dieser Physostigminwirkung am zentrenfreien Blutegelpräparat sind die während des Tonusanstieges sich einstellenden rhythmischen Bewegungen, eine Erscheinung, welche Magnus[1]) in gleicher Weise am zentrenfreien Darmstück sah und die sich am Blutegel schwächer beim Baryt, stärker ausgeprägt beim Chinin wiederfindet, während sie bei der



Kurve 5. Blutegel. Zentrenfreies Rückenstück. Physostigmin 1 : 1000 20 Minuten.

Kontraktion durch Cholinmuskarin, Cholin, Azetylcholin, Pilokarpin und Nikotin fehlt.

Stark kontrahierend wirken am Blutegelpräparat erst Physostigminverdünnungen 1 : 1000. Kurve 5 gibt einen Anstieg in einer entsprechenden Lösung wieder, zeigt aber zugleich, daß derselbe auch hier noch nicht rasch erfolgt. Es sind zur maximalen Verkürzung meist 10—20 Minuten nötig, und erst die Lösungen 1 : 200—1 : 400 bewirken in 2—3 Minuten stärkste Zusammenziehung. Dabei kontrahieren sich die Präparate, welche bei optimaler Belastung des Schreibhebels eine Länge von 2,0—2,2 cm aufweisen, auf eine solche von 1 cm.

1) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. V. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiol. 108, 31 (1905).

Es fragt sich, ob diese kontrahierende Wirkung des Physostigmins am zentrenfreien Blutegelpräparat eine direkt erregende Wirkung des Giftes darstellt oder ob es sich auch hier lediglich um eine erregbarkeitssteigernde Wirkung handelt.

Tatsache ist, daß die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins am zentrenfreien Blutegelpräparat mit der Konzentration des Giftes chemischen Reizen gegenüber zunimmt. Es erscheint also denkbar, daß das Präparat in der starken Physostigminlösung etwa gegen die erregende Wirkung des Natrium- oder Calciumchlorids der Ringerlösung überempfindlich geworden ist. Auch kann es sich bei dem suspendierten Präparate darum handeln, daß der schwache Dehnungsreiz hier als Kontraktionsreiz ausreichend wurde, da das normal belastete Blutegelpräparat immerhin auf etwa die doppelte Länge des nicht suspendierten Stückes gedehnt ist. Versuche darüber, ob die scheinbare Physostigminerregung auch in natrium- bzw. calciumchloridfreier Lösung zustande kommt, habe ich nicht angestellt. Dagegen prüfte ich in besonderen Versuchen das Verhalten des physostigminvergifteten Blutegelpräparates gegenüber mechanischer Reizung und die Einwirkung von Physostigmin am nicht gedehnten Präparate mit folgendem Ergebnis:

Legt man zentrenfreie Blutegelpräparate in einer Länge von 20 Ringeln, die an beiden Enden mit Fäden als Handhabe versehen sind, in Schalen mit Ringerlösung, so haben sie 1 Stunde nach der Präparation eine durchschnittliche Länge angenommen, welche auch beim Übertragen in andere Schalen mit Ringerlösung beibehalten wird. Manche Präparate haben die Tendenz, sich oben und unten nach der Innenseite aufzurollen. Andere, zu den Versuchen besser geeignete, bilden eine lange, über der äußeren Körperoberfläche seitlich emporgekrümmte Rinne. Leichte mechanische Reizung dieser Stücke in der Ringerlösung durch Nadelstiche oder Dehnung hat keine deutliche Wirkung. Verbringt man die in ihrer Länge gemessenen Präparate in die genannten, starken (1 : 200—1 : 400), neutral reagierenden Physostigminsulfatlösungen, so treten bald langsame rhythmische Kontraktionen auf. Verkürzungen der Stücke werden dagegen meist erst deutlich auf den jetzt mit kräftiger Kontraktion beantworteten Berührungs- oder Dehnungsreiz.

Jedenfalls bewirkt das Physostigmin in gleicher Weise, wie dies Magnus[1]) an dem marinen Wurm Sipunculus beobachtet hat, auch

1) R. Magnus, Pharmakologische Untersuchungen an Sipunculus nudus Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50, 111 (1903).

am Blutegel bedeutende Steigerung der Erregbarkeit gegen mechanische Reizung. Mag das Gift, neben seiner so ausgeprägten erregbarkeitssteigernden Wirkung immerhin in starken Konzentrationen auch noch eine geringfügige direkt erregende Wirkung auf die Muskulatur des Blutegels besitzen, so tritt diese der ersteren gegenüber doch vollkommen zurück. Die erregbarkeitssteigernde Wirkung gegenüber chemischen und mechanischen Reizen ist ohne Zweifel vollkommen ausreichend, um auch die scheinbar direkt erregende Wirkung des Physostigmins zu erklären.

Als Angriffsort der Physostigminwirkung am Blutegel kommt nur die kontraktile Substanz selbst in Betracht. In dem zentrenfreien Präparate finden sich zwar auch motorische Nervenenden. Würde aber das Physostigmin lediglich an diesen erregbarkeitssteigernd wirken, so wäre eine Beeinflussung der peripherer angreifenden Barytwirkung unverständlich. Die genannte Wirkung des Physostigmins muß mindestens ebenso peripher angreifen, wie die durch sie verstärkte Barytwirkung. Da nun das Bariumchlorid nach allem[1]), was bis heute über seine Wirkung bekannt wurde, an der Muskelzelle selbst angreift, so ist durch den Synergismus Baryt-Physostigmin ein direkt muskulärer Angriffsort auch für das Physostigmin bewiesen.

Die Wirkung des Physostigmins am zentrenhaltigen Blutegelpräparat.

Schneidet man ein mittleres Stück eines Blutegels heraus und versieht es unter Durchstechung auf der helleren Bauch- oder der dunkleren Rückenseite an den offenen Enden mit Fäden zum Aufhängen, so hat man ein Präparat, welches, in Ringerlösung suspendiert, in gleicher Weise spontane Kontraktionen der Längsmuskulatur aufzeichnet, wie das bekannte Darmpräparat von Magnus. Die Bewegungen von Säugetierdarm und Blutegel besitzen, wie schon v. Uexküll[2]) in seinen Studien zur Biologie des Blutegels hervorhob, weit-

1) Nach meinen eigenen Erfahrungen gibt es allerdings auch Barytwirkungen, welche Nervenendwirkungen sein könnten: Wie in Guanidinlösungen treten Zuckungen des Froschmuskels nach Nervendegeneration in Barytlösungen gleichfalls nicht mehr auf. Diese erregenden oder erregbarkeitssteigernden Wirkungen von Guanidin und Baryt sind entweder Muskelwirkungen, die sich an dem inaktiven pathologisch veränderten Muskel nicht mehr äußern, oder sie sind Nervenendwirkungen.

2) J. v. Uexküll, Studien über den Tonus. III. Die Blutegel. Zeitschr. f. Biologie 46, 401 (1905).

gehende Analogien. Wenn man, wie das in meinen Versuchen geschah, nur Stücke des Tieres verwendet in der Länge von zehn Ringeln und das Präparat beiderseits in der gelben Seitenlinie bis auf den blasig hervorquellenden Darm aufschneidet, um die interferierende Tätigkeit von Bauch- und Rückenmuskulatur auszuschalten, so bekommt man zwar nie regelmäßige, unter sich gleichhohe Pendelbewegungen wie am Kaninchendünndarm, aber häufig eine Tätigkeit des Präparates, die der des Katzendünndarmes oder Kaninchendickdarmes ähnlich ist (vgl. Kurve 7 und 8).

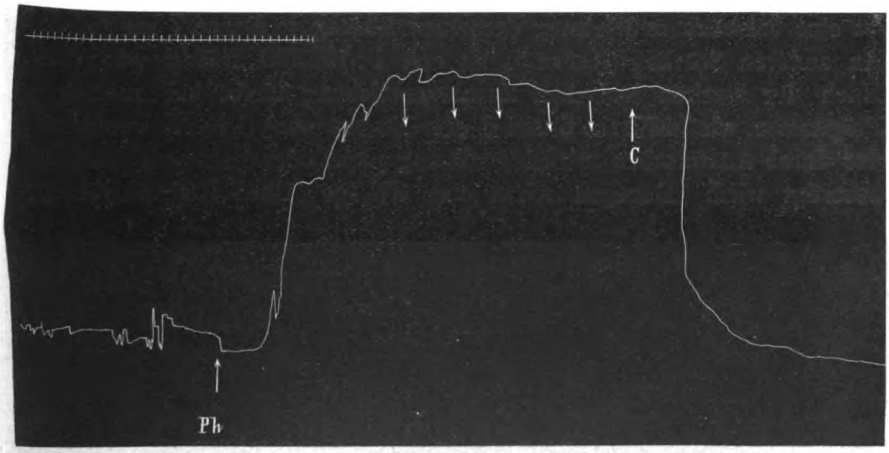
Wie die spontane rhythmische Tätigkeit des Darmes ist auch die des Blutegelpräparates vom Vorhandensein nervöser Zentren abhängig. Das Nervensystem befindet sich in Form der Ganglienzellenkette des Bauchstranges median zwischen Darm und Bauchmuskulatur und ist beim Blutegel, da in dichtem Bindegewebe eingebettet, isoliert nicht so leicht zu entfernen, wie nach Straub[1]) beim Regenwurm oder nach Magnus beim Sipunculus. In der Mitte des Tieres, wo die äußeren Ringel am breitesten sind, kommt auf je fünf derselben ein eigentliches Körpersegment mit einem Ganglienzellenpaar[2]). Verwendet man zu den Versuchen Stücke in der Länge von nur fünf bis sieben Ringeln, so kann man Präparate erhalten, bei denen die Bewegungsimpulse nur von einem Ganglienpaar ausgehen und somit die größtmögliche Regelmäßigkeit aufweisen.

Die rhythmische Tätigkeit des zentrenhaltigen Blutegelpräparates ist anfänglich am lebhaftesten, um gewöhnlich nach einigen Stunden zu erlahmen. Wie beim isolierten Darm trifft man aber auch am Blutegel — sicherlich mit dem Ernährungszustand des Tieres zusammenhängend — Stücke, welche von vornherein nur schwache spontane Tätigkeit aufweisen, dabei aber auf Gifteinwirkungen besser ansprechen als Stücke mit lebhafter Eigenbewegung. Wohl bedingt durch bessere Innervation zeigt sich gewöhnlich am »Bauchstück« stärkerer Erfolg der Physostigmineinwirkung, als am »Rückenstück«, dessen Nervenverbindungen mit dem Bauchmark infolge der Kontinuitätstrennung des Hautmuskelringes teilweise unterbrochen sind. Ganz aufgehoben können sie nicht sein, wie die gute rhythmische Tätigkeit in den an Rückenstücken aufgenommenen Kurven 7 und 8 zeigt.

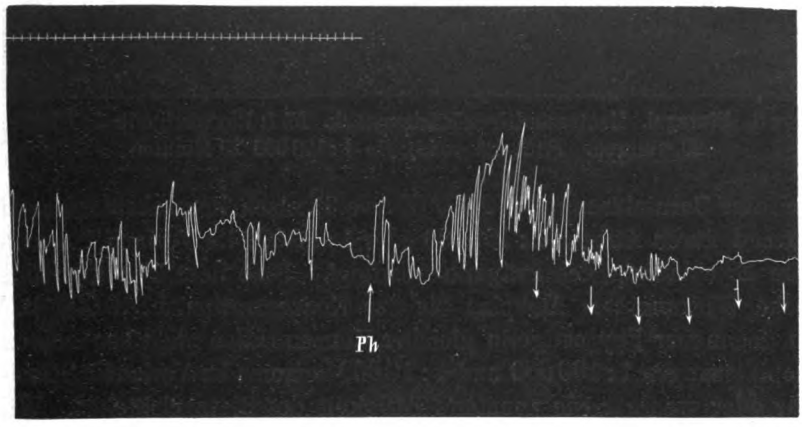
1) W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurmes. Arch. f. d. ges. Physiologie 79, 379 (1900).

2) Zur Anatomie des Blutegels vgl. R. Leuckart, Die Parasiten des Menschen, 2. Aufl., Leipzig 1886—1901, Bd. I, Abt. 1, S. 535. — C. Vogt et E. Yung, Traité d'Anatomie comparée, Paris 1888, T. I, p. 312. — K. C. Schneider, Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere, Jena 1902, S. 426.

An solchen zentrenhaltigen Blutegelpräparaten besitzt das Physostigmin eine sehr charakteristische Wirkung: Während das am Warmblüterdarm dem Physostigmin gleichwirkende Pilokarpin an derartigen Stücken, selbst in starker Lösung, nie einen Tonusanstieg



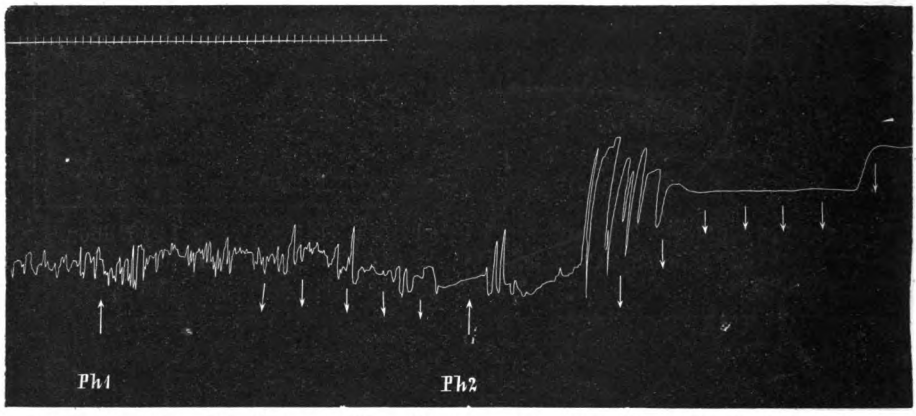
Kurve 6. Blutegel. Zentrenhaltiges Bauchstück. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. Cocainchlorhydrat 1 : 40 000 20 Minuten.



Kurve 7. Blutegel. Zentrenhaltiges Rückenstück. Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten.

hervorruft, ist dies beim Physostigmin schon in schwachen Lösungen regelmäßig der Fall. Physostigmin wirkt am zentrenhaltigen Blutegelpräparat, wie Kurve 6 zeigt, kontrahierend schon in einer Konzentration 1 : 1 Million, eine Wirkung, wie sie am zentrenfreien Prä-

parate in gleicher Weise etwa durch die 1000 mal stärkere Lösung 1 : 1000 (vgl. Kurve 5) hervorgebracht wird. Eine Beschleunigung der rhythmischen Tätigkeit der Stücke durch Physostigmin ist manchmal, doch nicht regelmäßig vorhanden. Während Kurve 6 an einem empfindlichen Präparate die Wirkung einer Lösung 1 : 1 Million zeigt, ist eine schwächere Wirkung derselben Lösung in Kurve 7 zu sehen. An anderen Stücken (Kurve 8) ist erst 1 : 100 000 kräftig wirksam. Nach der starken tonischen Zusammenziehung bleibt bei manchen Präparaten, wie in Kurve 6 und 8, ein »Dauertonus« (Bethe) bestehen, der durch Auswaschen mit Ringerlösung nicht oder erst nach Stunden beseitigt wird. Dagegen wirkt eine 3%ige Alkohol-Ringerlösung

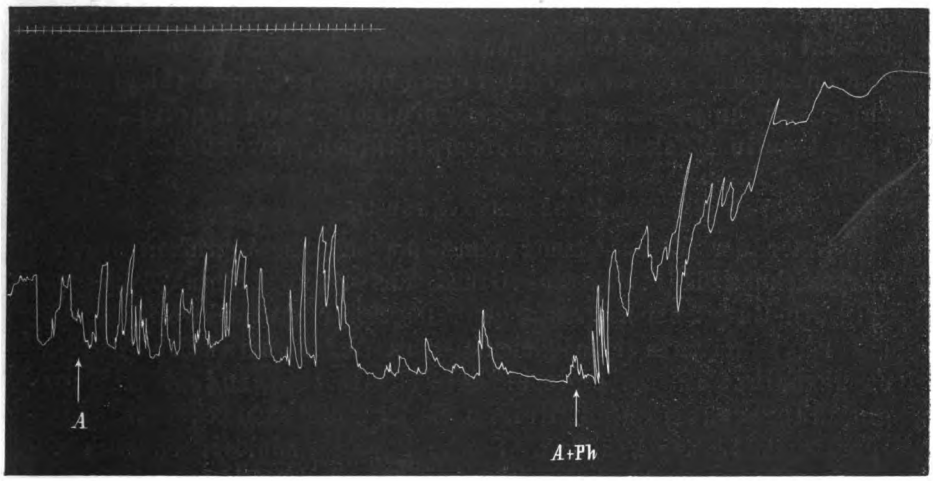


Kurve 8. Blutegel. Zentrenhaltiges Rückenstück. *Ph1*: Physostigmin 1 : 1 Million 20 Minuten. *Ph2*: Physostigmin 1 : 100 000 20 Minuten.

oder eine Cocainlösung 1 : 40 000 (Kurve 6) rasch kontraktionslösend, während durch Atropin 1 : 100 000 oder 1 : 10 000 im Verlauf 1 Stunde keine Erschlaffung des Präparates erfolgt. Eine deutliche antagonistische Wirkung des Atropins bis zur Konzentration 1 : 10 000 läßt sich gegenüber Physostigmin gleicher Konzentration nicht beobachten. Atropinlösungen 1 : 100 000 und 1 : 10 000 hemmen im Verlauf 1 Stunde mehr oder weniger die spontane Tätigkeit des Blutegelstückes. Wie Kurve 9 zeigt, wirkt nach dieser Zeit Physostigmin noch normal kontrahierend, selbst wenn es der Atropinlösung zugesetzt wird, ja es scheint eine Addition oder Potenzierung der Wirkungen zu erfolgen, insofern Atropin am zentrenfreien Präparat in geeigneten Verdünnungen regelmäßig Tonusanstieg bewirkt. Erst starke Atropinlösungen (1 : 1000), welche im Verlauf 1 Stunde die spontane Tätigkeit des zentrenhaltigen Blutegelpräparates aufheben, wirken deutlich anta-

gonistisch gegenüber schwächeren Physostigminlösungen (1 : 100 000). Auf diese interessanten, teils erregenden, teils hemmenden Wirkungen des Atropins, die sich dem Physostigmin gegenüber teils antagonistisch, teils synergistisch äußern, gedenke ich später ausführlicher zurückzukommen.

Man könnte geneigt sein, diese stark ausgeprägte Wirkung des Physostigmins am zentrenhaltigen Präparat auf eine direkt erregende Wirkung auf die Nervenzentren zurückzuführen, entsprechend den Beobachtungen Magnus'[1]) am Sipunculus. An letzterem ist, wie erwähnt, das Bauchmark leicht freizulegen, und an solchen Präparaten



Kurve 9. Blutegel. Zentrenhaltiges Bauchstück. Atropinsulfat 1 : 100 000 60 Minuten. Mischung, enthaltend Atropin 1:100 000, Physostigmin 1:100 000, 55 Minuten.

sah Magnus bei direkter lokaler Gifteinwirkung auf dasselbe starke Erregung der zugehörigen Muskulatur. Er schloß aus diesen Versuchen auf eine erregende Wirkung des Physostigmins auf das Zentralorgan des Wurmes, und um eine solche Wirkung könnte es sich auch in meinen Versuchen am Blutegel handeln. Indes sind die ähnlichen Versuchsergebnisse an den beiden Wurmarten nicht vergleichbar:

Magnus beobachtete die beschriebene erregende Wirkung auf das Bauchmark bei direkter Vergiftung desselben mit Physostigminsalizylat 1 : 100 oder gar erst beim Auflegen von Krystallen des Salzes. Physostigminsalizylat reagiert in der Lösung 1 : 100 deutlich

1) R. Magnus, Pharmakologische Untersuchungen an Sipunculus nudus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **50**, 110 (1903).

sauer. Inwieweit sich in diesen Versuchen eine Salz- oder Säure- oder Physostigminreizwirkung geltend machte, muß dahingestellt bleiben. Handelte es sich, was nicht ausgeschlossen ist, in der Tat um eine die Nervenzentren erregende Physostigminwirkung, so hat diese, nur in den stärksten Lösungen auftretende Wirkung, doch nichts gemein mit der von mir beobachteten Wirkung der Auflösung von 1 Teil Physostigminsulfat in 1 Million Teilen Ringerlösung. Ich möchte letztere auch nicht für eine direkt erregende Wirkung des Physostigmins auf die Ganglienzellen des Bauchmarkes ansprechen, sondern erachte zu ihrer Erklärung die beschriebene Erregbarkeitssteigerung der Muskulatur für ausreichend. Wie am zentrenfreien Präparat das Physostigmin eine Erregbarkeitssteigerung am Blutegel bewirkt gegenüber chemischen und mechanischen Reizen, so hier, am zentrenhaltigen Präparat gegenüber den normalen, der Muskulatur zufließenden nervösen Erregungsreizen: Auch ihnen gegenüber ist die Muskulatur überempfindlich geworden.

Zusammenfassung.

Unter der Voraussetzung eines muskulären Angriffsortes der Barytwirkung läßt sich auf Grund des Synergismus Physostigmin-Baryt am zentrenfreien Blutegelpräparat nachweisen, daß das Physostigmin eine gleichfalls an der kontraktilen Substanz selbst angreifende erregbarkeitssteigernde Wirkung gegenüber chemischen Reizen besitzt, die sich schon in sehr verdünnten Lösungen äußert. Starke Physostigminlösungen wirken scheinbar direkt erregend an dem gedehnten Präparat. Doch handelt es sich auch hier wohl nur um eine muskuläre Erregbarkeitssteigerung gegenüber dem Dehnungsreiz. Auf die Erregbarkeitssteigerung der Muskulatur kann auch die am spontan rhythmisch tätigen zentrenhaltigen Blutegelpräparat beobachtete, scheinbar die Nervenzentren erregende Physostigminwirkung zurückgeführt werden.

XIII.

Aus der syphilidologischen Klinik des Karolinischen Institutes zu Stockholm.
(Vorstand: Prof. Dr. Johan Almkvist.)

Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers, insbesondere durch den Magen-Darmkanal.

Von

Prof. Dr. **Johan Almkvist.**

Trotz der vielen und eingehenden Untersuchungen über die Ausscheidung des Quecksilbers sind unsere Kenntnisse in dieser Frage doch fortdauernd in mancher Hinsicht lückenhaft. Daß es zwei Hauptwege für die Ausscheidung des Quecksilbers gibt, nämlich mit dem Urin und mit den Fäzes, ist aber schon seit lange festgestellt. Von diesen ist der ersterwähnte Weg am besten bekannt. Durch welches Organ das im Urin vorhandene Quecksilber ausgeschieden wird, kann nämlich nicht zweifelhaft sein. In den Urinwegen befindet sich ein großes sekretorisches Organ, durch welches, wie wir wissen, mehrere medikamentöse Stoffe ausgeschieden werden, nämlich die Niere. Ferner ist es mir 1903 gelungen, bei quecksilbervergifteten Tieren in den Nierenkanälchen das Quecksilber histochemisch nachzuweisen (2), wodurch ein positiver Beweis erbracht ist, daß das Quecksilber durch die erwähnten Zellen ausgeschieden wird. Dieser histochemische Nachweis des Quecksilbers wurde durch Verwendung von Fixierungsflüssigkeiten erreicht, welche neben gewebsfixierenden Stoffen außerdem H_2S enthielten, so daß das Quecksilber des Gewebes im Fixierungsmomente als Schwefelquecksilber niedergeschlagen werden konnte. Es waren nicht alle Zellen der Nierenkanälchen, sondern nur die gewundenen Nierenkanälchen erster und zweiter Ordnung nebst dem breiten aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, also die-

selben Zellen, welche nach Heidenhain feste Stoffe ausscheiden, in welchen der Nachweis des Quecksilbers gelang.

Ist demnach festgestellt, daß das Quecksilber des Urins durch die sekretorischen Zellen der Nierenkanälchen in die Urinwege ausgeschieden wird, so wissen wir dagegen nicht, durch welche Stelle oder vielleicht Stellen in dem Magen-Darmkanal das in Fäzes vorhandene Quecksilber ausgeschieden wird. A priori kann man sich jeden beliebigen Teil der Magen-Darmschleimhaut, die Leber oder das Pankreas als Ausscheidungsstelle denken, und meines Erachtens haben wir keine sicheren Anhaltspunkte, eine bestimmte Stelle anzunehmen. In der Hoffnung die Ausscheidungsstelle des Quecksilbers im Darme in ähnlicher Weise wie in den Nieren zu finden, habe ich mit meiner erwähnten histochemischen Methode die Schleimhaut verschiedener Darmteile und des Magens, die Leber und das Pankreas ebenso untersucht, ohne irgendwelche Spuren von Quecksilber hier zu finden (2).

Sehr oft trifft man die Ansicht, daß die Ausscheidung des Quecksilbers in dem Magen-Darmkanal hauptsächlich durch die Drüsen des Dickdarms stattfinden sollte, weil man annimmt, daß die ulzerösen Veränderungen dieses Darmteiles bei Quecksilbervergiftung entweder direkt auf dieser Ausscheidung oder auf Störungen derselben beruhten. Durch Untersuchungen, welche in mehreren Arbeiten veröffentlicht sind (3—8), es ist mir aber gelungen, zu zeigen, daß diese ulzerösen Veränderungen des Dickdarms nicht mit der Ausscheidung des Quecksilbers zusammenhängen, sondern auf einer Kombinationswirkung des Quecksilbers im Blute und im Gewebssaft mit der Eiweißzersetzung auf der Oberfläche der Dickdarmschleimhaut beruhen. Wenn nun diese Erklärung stichhaltig ist, so fällt der angenommene Grund für die Ausscheidung des Quecksilbers durch die Dickdarmdrüsen weg. Nach einer anderen Ansicht, welche schon vor Overbeck (18) ausgesprochen wurde und in letzter Zeit besonders von Lomholt (15) hervorgehoben worden ist, gelangt das Quecksilber hauptsächlich mit der Galle in den Darmkanal. Diese Frage nach der Ausscheidungsstelle des Quecksilbers in dem Magen-Darmkanal scheint mir in theoretischer Hinsicht besonders interessant. Deswegen habe ich durch eine Menge verschiedenartiger Experimente und Untersuchungen seit dem Herbst 1912 versucht, dieser Punkt, wenn möglich, etwas genauer zu erforschen.

Zu diesem Zweck habe ich zuerst in meinen Versuchen einen Anus praeternaturalis bei quecksilbervergifteten Tieren an verschiedenen Stellen des Darmes angelegt, um diejenigen Quecksilbermengen, welche oberhalb und unterhalb dieses Anus praeternaturalis ausge-

schieden werden, getrennt voneinander aufnehmen zu können. In anderen Versuchen legte ich dann, um die Ausscheidung des Quecksilbers mit der Galle direkt zu sehen, eine Gallenfistel bei einem Tier an, welches dann mit Quecksilber vergiftet wurde.

Die ersterwähnten Versuche wurden an insgesamt 7 Kaninchen ausgeführt, und zwar nach folgender Methode. Unter Äthernarkose wurde ein Anus praeternaturalis bei einigen Tieren unmittelbar oberhalb der Valvula Bauhinii, bei anderen im unteren Teile des Duodenum angelegt. Nach der Operation, welche 30—50 Minuten in Anspruch nahm, wurde über die hergestellte Fistelöffnung ein Verband in der Weise angelegt, daß dieser den aus der Fistel herauskommenden Darminhalt aufnehmen konnte. Sobald das Tier sich von der Operation erholt hatte, wurde in eine Ohrvene eine Injektion von 10 mg Sublimat gemacht. Nach 12 Stunden wiederum eine ganz ähnliche Injektion. Diejenigen Tiere, welche nach weiteren 12 Stunden, also 24 Stunden nach der Operation lebten und nicht zu schwach waren, haben außerdem noch eine, also eine dritte, ähnliche Injektion erhalten. In dieser Weise wurde einigen Tieren 20, anderen 30 mg Sublimat intravenös beigebracht. Behufs chemischer Untersuchung wurden teils die Fäzes und der Darminhalt unterhalb des Anus praeternaturalis zusammen, teils die aus dem Anus praeternaturalis herauskommenden Massen zusammen mit dem Darminhalt oberhalb des Anus praeternaturalis aufgesammelt. Die chemischen Analysen sollten demnach zeigen, ob die hauptsächliche Quecksilberausscheidung ober- oder unterhalb der Stelle des angelegten Anus praeternaturalis stattfand. Durch Anlegung des Anus praeternaturalis an verschiedenen Stellen glaubte ich die Ausscheidungsstelle des Quecksilbers allmählich näher und näher lokalisieren zu können. Die chemischen Analysen sind ausgeführt nach der Methode von Apotheker H. Palme (19), und zwar teils von ihm selbst, teils von Apotheker J. W. Hamner.

Die Ergebnisse der 7 Kaninchenexperimente sind in umstehender Tabelle zusammengestellt.

Diese Tabelle zeigt uns die größten Widersprüche. Zwar stimmen die Versuche der Kaninchen 1 und 2 sehr gut miteinander überein, da in diesen beiden Versuchen die in dem Magen und Dünndarm abgesonderte Quecksilbermenge um ein Vielfaches größer ist als die Quecksilbermenge, welche in Kolon, Cökum und Rektum ausgeschieden wird, weshalb man im Hinblick auf diese Analysen unmöglich den Dickdarm als die konstante hauptsächliche Ausscheidungsstelle des Quecksilbers annehmen kann. In schroffem Gegensatz zu diesem Resultat stehen aber die Versuche an den Kaninchen 4 und 7, welche

Tabelle 1.

Kaninchen	Platz des Anus praeternaturalis	Hg-Dosis in Form intravenöser Injektionen in mg	Lebensdauer des Tieres nach der Operation in Stunden	Hg-Menge in Magen + Duodenum	Hg-Menge in Magen + Dünndarm in mg	Hg-Menge in Dünndarm + Cökum + Kolon + Rektum in mg	Hg-Menge in Cökum + Kolon + Rektum
1	2 cm oberhalb Valvula Bauhinii	22,2	35	—	2,1	—	0,3 mg (Schleimhaut normal, Valvula spir. ein wenig schwarz gefärbt).
2	1 cm oberhalb Valvula Bauhinii	22,2	39	—	6,6	—	Spur (Schleimhaut fast normal, Valvula spir. ein wenig schwarz belegt).
3	1 cm oberhalb Valvula Bauhinii	15	16	—	0,7	—	0,7 mg (Schleimhaut gerötet, mit schwarzen Belägen an der Valvula spir.).
4	1 cm oberhalb Valvula Bauhinii	15	21	—	0,6	—	1,2 mg Schleimhaut stark gerötet, mit einigen Ulzerationen).
5	4 cm unterhalb Pylorus	15	21	1,0 mg (Magen ausgespannt, gerötet, mit Blutungen)	—	0,4	—
6	3 cm unterhalb Pylorus	15	19	0,4	—	1,1	—
7	1 cm oberhalb Valvula Bauhinii	15	23	—	0,6	—	1,3 mg (Schleimhaut gerötet, Valvula spir. etwas schwarz belegt).

jedoch untereinander sehr gut übereinstimmen. In diesen Fällen beträgt nämlich die Quecksilberausscheidung aus Dünndarm + Magen nur ungefähr die Hälfte der Quecksilberausscheidung aus Kolon + Cökum + Rektum. Der fünfte Kaninchenversuch, ausgeführt an Kaninchen 3, mit Anus praeternaturalis unmittelbar oberhalb der Valvula Bauhinii zeigt ein Resultat ungefähr in der Mitte zwischen den beiden soeben erwähnten Resultaten, indem dieselbe Menge Quecksilber (0,7 mg) sowohl ober- wie unterhalb der Valvula Bauhinii ausgeschieden wurde.

Die beiden Versuche mit dem Anus praeternaturalis in dem unteren Teile des Duodenum zeigen ebenso einen so deutlichen Widerspruch wie nur möglich, indem bei Kaninchen 5 in Magen + Duodenum beinahe dieselbe Menge Quecksilber (1,0 mg) wie bei Kaninchen 6 in beinahe dem ganzen Darmkanal (Jejunum + Ileum + Cökum + Kolon + Rektum), nämlich 1,1 mg, ausgeschieden wurde.

Einen stärker ausgesprochenen Widerspruch als in diesen sieben Versuchen kann man sich wohl kaum denken, und irgendeine Schlußfolgerung über eine bestimmte Ausscheidungsstelle des Quecksilbers scheinen sie kaum zu ermöglichen. Jedoch ist eine gewisse Deutung dieser widersprechenden Analysen möglich. Selbst angenommen, daß größere Analysenfehler nicht zu vermeiden gewesen sind, kann man wohl angesichts dieser Zahlen kaum annehmen, daß die Quecksilberausscheidung im Magen-Darmkanal nur durch eine bestimmte, begrenzte Stelle stattfindet. Und wenn keine größeren Analysenfehler oder Versuchsfehler vorliegen, so daß die ausgeschiedenen Quecksilbermengen den Zahlen der Analysen ziemlich entsprechen, so lassen sie freilich eine bestimmte Deutung zu, nämlich daß das Quecksilber durch die Schleimhaut des ganzen Magen-Darmkanals ausgeschieden werden kann, hauptsächlich aber bald durch einen Teil, bald durch einen anderen. Eine solche Schlußfolgerung zu ziehen, schien mir aber in diesem Stadium meiner Versuche zu gewagt; an eine solche Ausscheidungsweise des Quecksilbers vermochte ich nicht recht zu glauben.

Die Versuche der Quecksilberausscheidung mit der Galle sind an zwei größeren Hunden von bzw. 26 und 28 kg Gewicht ausgeführt. Bei diesen beiden Tieren wurde eine Gallenfistel nach der Methode Brunos (25) angelegt. Durch die Fistel wurde die Galle vollständig von dem Darm weggeleitet und durch eine Öffnung in der Bauchhaut hinausgeführt. Für diese Versuche bin ich Herrn Prof. Dr. J. Johansson großen Dank schuldig, weil er die Tierabteilung des Physiologischen Instituts zu meiner Verfügung stellte und meinen Versuchen mit

größtem Interesse folgte. Ebenso ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Dr. E. Bovin, welcher die Operationen an beiden Hunden ausführte, hier meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Der erste Hund erhielt zwei Quecksilberbehandlungen mit subkutanen Sublimatinjektionen, jede Behandlung mit 30 mg metallischem Quecksilber. Während der ersten Behandlung wurden außer der aus der Fistel herauskommenden Galle auch Urin und Fäzes aufgesammelt. Alle drei Stoffe wurden auf Quecksilber chemisch untersucht. Einige Zeit danach wurde beobachtet, daß keine Galle aus der Fistel herauskam, und daß die Fäzes nicht mehr acholisch waren, sondern wieder ihre normale braune Farbe hatten. Dies war nur dadurch möglich, daß eine Heilung der Fistel eingetreten war, und die Galle sich einen Weg nach dem Darm wieder gebahnt hatte. Der Hund wurde jetzt einer erneuten Quecksilberkur unterzogen, gleichfalls mit 30 mg Quecksilber, während welcher der Urin und die jetzt gallenhaltigen Fäzes aufgesammelt und analysiert wurden.

Der zweite Hund wurde in derselben Weise wie der erste operiert und die Gallenfistel stand hier mehrere Monate offen, ohne sich zusammenzuziehen. Er erhielt eine Quecksilberkur ebenso mit insgesamt 30 mg Quecksilber. Galle, Urin und Fäzes wurden je für sich aufgesammelt und von Apotheker Palme auf Quecksilber analysiert.

Diese sämtlichen Analysen zeigten in der Galle kaum nachweisbare Spuren von Quecksilber. Dieses Resultat war für mich ganz unerwartet, weil ich wie mehrere andere angenommen hatte, daß in der Galle ziemlich viel Quecksilber vorhanden sein würde. Bei quecksilberbehandelten Menschen hat Welander (27) nicht gerade kleine Mengen Quecksilber nachgewiesen. Ferner ist teils bei Menschen, teils bei Tieren Quecksilber in der Galle von Overbeck (18), Ludwig (16), Haasenstein (11) und Ullmann (26) gefunden worden. Desgleichen hat Blomquist bei meinen eigenen früheren Versuchen an quecksilbervergifteten Kaninchen Quecksilber in der Galle nachweisen können (2, S. 50—51). Und endlich hat Lomholt in seiner großen Arbeit (15) den Nachweis geführt, daß die Galle quecksilbervergifteter Kaninchen relativ große Mengen Quecksilber enthält. Gegen alle diese Beobachtungen verschiedener Autoren stehen also die oben erwähnten Analysen von Galle aus einer Gallenfistel in deutlichstem Widerspruch. Außerdem fand ich ferner bei näherem Durchsehen meiner Versuchsprotokolle, daß diese Analysen der Galle sogar sich selbst wiedersprachen.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, zeigten die Fäzes in dem zweiten Versuche (bei welchem die Galle in den Darm ging) eine bedeutend

Tabelle 2.

Hund	Tag des Versuches	Injizierte Hg-Menge in mg	Hg-Menge im Urin in mg	Hg-Menge in Fäzes in mg	Gesamtmenge Hg in den Analysen
1	28. III. 1913	30	21,9	2,3[1])	23,2 mg (77,3 %)
1	30. IV. bis 5. V. 1913. Gallenfistel geheilt. Fäzes braun	30	18,3	7,9	26,2 » (87,3 »)
2	11. bis 13. V. 1913	30	22,9	3,2	26,1 » (87,0 »)

größere Quecksilbermenge als im ersten Versuche, in welchem die Galle durch die Gallenfistel abging. Dies scheint allerdings anzugeben, daß mit der Rückkehr der Galle in den Darm eine Steigerung der Quecksilbermenge im Darm stattfand, was natürlich einen beträchtlichen Quecksilbergehalt der Galle voraussetzt.

Ganz wie meine Kaninchenversuche, zeigten demnach auch diese Experimente an Hunden einen Widerspruch, den ich nicht erklären konnte; in der durch die Gallenfistel abgehenden Galle konnten kaum geringe Spuren Quecksilber nachgewiesen werden, sobald aber die Galle bei demselben Tiere wieder in den Darm ging, stieg der Quecksilbergehalt der Fäzes ganz so, als wenn die Galle eine beträchtliche Menge Quecksilber enthielte. Nachdem ich also nur Widersprüche in meinen Versuchen gefunden hatte, verzweifelte ich fast eine Zeitlang daran, meine Aufgabe lösen zu können.

Während ich aber zu anderem Zwecke mit histologischen Untersuchungen über die Darmveränderungen quecksilbervergifteter Tiere beschäftigt war, machte ich einige Beobachtungen, welche mir eine Erklärung dieses eigentümlichen Widerspruchs in den Analysen zu ermöglichen schienen. In einigen früheren Arbeiten habe ich die ulzerösen Veränderungen, welche bei Quecksilbervergiftung teils in der Mundhöhle, teils im Dick- und Blinddarm auftreten, näher untersucht und beschrieben (3—8). Außer diesen ulzerösen Veränderungen können indessen bei Quecksilbervergiftung in der Magen-Darmschleimhaut andere Veränderungen sich entwickeln, und zwar nicht nur an zwei begrenzten Stellen, sondern an jeder Stelle des Magen-Darmkanals, welche Veränderungen sich hauptsächlich als Gefäßerweiterungen zeigen. Den Unterschied zwischen diesen beiden Krankheitsprozessen der Quecksilbervergiftung in dem Ernährungskanal, nämlich dem ulzerösen und dem hyperämischen, habe ich schon in meiner Arbeit von 1906 (3) erwähnt und später

1) Eine kleine Menge ist verloren gegangen.

1912 (4) und 1916 (6) deutlicher hervorgehoben. Es waren gerade die näheren histologischen Untersuchungen dieser Darmhyperämie bei Quecksilbervergiftung, welche mir ein neues Licht auf die Ausscheidung des Quecksilbers in dem Magen-Darmkanal zu werfen schienen. Als Versuchstiere bei diesen Untersuchungen habe ich teilweise Kaninchen, hauptsächlich aber Katzen angewandt. Ich will nun zunächst eine kurze Übersicht über meine Resultate bei dieser Untersuchung der merkuriellen Magen-Darmhyperämie geben.

Im ersten Stadium dieses Krankheitsprozesses finden wir zwei verschiedene Veränderungen. Die eine besteht in allgemeiner Gefäßerweiterung durch die ganze Magen-Darmwand hin, und zwar sowohl der subperitonealen und submukösen Arterien und Venen wie des reichlichen Kapillarnetzes der Schleimhaut. In diesem Kapillarnetz sind es immer die oberflächlichsten Kapillaren, welche am meisten erweitert sind, also im Darm die Kapillaren der Villi und im Magen die unmittelbar unter dem Oberflächenepithel liegenden Kapillaren, während nur verhältnismäßig unbedeutende Kapillarerweiterungen zwischen den Drüsen zu sehen sind. Zusammen mit dieser Gefäßerweiterung und wahrscheinlich als eine direkte Folge davon erscheint die ganze Wand des Magens und Darmes dicker als gewöhnlich, besonders scheinen die Villi und die Falten der Magenschleimhaut wie angeschwollen. An einigen Stellen, wo die Kapillaren sehr erweitert und mit Blutkörperchen voll angefüllt sind, kann man hier und da beobachten, wie aus diesen Kapillaren Blutkörperchen ausgetreten und durch das Epithel auf die Schleimoberfläche herausgekommen sind. Da, wo Arterien und Venen nebeneinander liegen findet man gewöhnlich diese beiden Gefäße mehr oder weniger erweitert, oft aber in etwas verschiedenem Grade, und zwar so, daß öfters die Venen mehr erweitert sind als die Arterien. Wenn wir demnach die Hyperämie hauptsächlich venös nennen wollten, so können wir sie jedoch nicht so auffassen als wenn eine Stagnation des Blutes stattfände. Da außer den Venen obenso die Kapillaren in beträchtlichem Grade und die Arterien mehr oder weniger erweitert sind, so muß eine größere Blutmenge als normal die hyperämischen Gewebsteile durchströmen und also keine Stasis, sondern im Gegenteil eine vermehrte Zufuhr von Blut stattfinden, so daß die vorhandene Hyperämie wenigstens die Wirkung einer arteriellen Hyperämie haben muß. Jedoch glaube ich, so viel ich aus meinen Beobachtungen schließen kann, daß die Hyperämie während der Entwicklung des Krankheitsprozesses sich allmählich verändert und in dem letzten Stadium mehr in eine venöse Stasis übergeht.

Die zweite Veränderung tritt in den Drüsen der Schleimhaut hervor. Diese zeigen sich mehr oder weniger angeschwollen und nehmen gewisse Farbstoffe in veränderter Weise auf. So werden sie mit Pyronin bedeutend kräftiger und mit Thionin etwas metachromatisch gefärbt, wodurch sie eine gewisse Ähnlichkeit mit den Schleimspeicheldrüsen erhalten. Ob diese Veränderung auf dem Auftreten wirklichen Schleimes in den Drüsenzellen beruht, scheint mir jedoch wenigstens unbewiesen. Da ich noch nicht Gelegenheit gehabt habe, genauere histologische Untersuchungen über diese zellulären Drüsenveränderungen auszuführen, so will ich die Frage nach der Natur dieser Veränderungen ganz offen lassen und sie vorläufig nur schleimähnliche Umwandlung nennen.

Infolge der manchmal sehr starken Anschwellung der Drüsen kann an Stellen mit dicht stehenden Drüsen das zwischenliegende Gewebe etwas zusammengepreßt werden. Möglicherweise ist dies der Grund, weshalb man die oberflächlichen Kapillaren der Villi und der Falten der Magenschleimhaut manchmal beträchtlich mehr erweitert findet als die Kapillaren, welche zwischen den angeschwollenen Drüsen liegen und infolgedessen sich nicht in gleicher Weise erweitern können.

Gewöhnlich trifft man diese Veränderungen, die Gefäßerweiterung und die Drüsenveränderungen, beide zusammen an. Einigemal habe ich jedoch die Gefäßerweiterung ohne Drüsenveränderungen gefunden, niemals aber das Gegenteil, Drüsenveränderungen ohne Gefäßerweiterungen.

Später als die beiden beschriebenen Veränderungen tritt neben diesen eine Rundzelleninfiltration um die erweiterten Kapillaren herum auf. Niemals habe ich aber eine Rundzelleninfiltration um die submukös und subserös liegenden erweiterten Arterien und Venen finden können. Dies wird durch die Annahme einer Blutzellenauswanderung in natürlicher Weise erklärt. Jedoch findet man in diesem Stadium niemals polynukleäre Leukocyten. Ein großer Teil dieser Rundzellen ähnelt vollkommen den Plasmazellen von Marschalkos Typus (1). Oft sind sie indessen nicht ganz typisch, sondern zeigen teils eine eckige oder etwas unregelmäßige Form, teils einen Protoplasmazerfall. Jedenfalls gibt es von diesen mehr oder weniger atypischen Plasmazellen reichliche Übergangsformen zu den vollkommen typischen. Außerdem findet man in den Rundzelleninfiltrationen einige lymphocytenähnliche Zellen und lange Bindegewebskerne.

Die oben beschriebene Hyperämie besteht während dieser Rundzelleninfiltration ziemlich unverändert. Manchmal kann man auch die Drüsenveränderungen wie oben beschrieben finden. Oft haben sich

dagegen in den Drüsenzellen andere Veränderungen, und zwar von regressiver, Art herausgebildet, so daß die Drüsenzellen einen beginnenden oder schon ausgebildeten Zerfall darbieten. Hierdurch erscheinen die Drüsen in diesem Stadium weniger angeschwollen. Ferner treten andere regressive Veränderungen hervor, insbesondere eine Epithelabstoßung, welche an den Spitzen der Villi beginnt.

Gleichzeitig mit der Entwicklung dieser regressiven Veränderungen nehmen auch die Gefäßerweiterungen und die Rundzelleninfiltrationen zu. In weiter fortgeschrittenem Stadium kann man bisweilen ganze Villi ohne Epithel und bedeutend angeschwollen infolge enormer Gefäßerweiterung und bedeutender Rundzelleninfiltration finden. Ebenso treten zwischen den Drüsen, welche desto kleiner werden, je mehr der Zerfall der Drüsenzellen fortschreitet, die Gefäßerweiterungen und die Rundzelleninfiltration mehr und mehr hervor. Ferner beginnen in diesem Stadium nun noch zwei andere Veränderungen sich auszubilden. So sieht man besonders in der Nähe der erweiterten Blutgefäße oder selbst in denselben ein grobkörniges Pigment auftreten. Dieses löst sich in säurehaltigem Spiritus und gibt ferner Blutreaktion. Über die Pathogenese dieses Pigments kann ich mich indessen nicht näher äußern, weil meine Untersuchungen zu keinem bestimmten Resultat geführt haben. Das Pigment scheint aber keine besondere Bedeutung in der Entwicklung des Krankheitsprozesses zu besitzen. Dagegen ist die zweite Veränderung, die sehr oft jetzt auftritt, für den Krankheitsverlauf sehr wichtig. Diese Veränderung besteht in dem Auftreten großer Exsudatmassen auf der Oberfläche der Schleimhaut. Ich habe oben erwähnt, daß schon in einem sehr frühen Stadium ein Austreten von Blutkörperchen stattfinden konnte, was eine Transsudation angeben muß. Ein größeres Transsudat habe ich jedoch nur nach dem Auftreten der Rundzelleninfiltration finden können. Jetzt sieht man besonders über die mehr oder weniger epithelberaubten Villi mit ihren oft enorm erweiterten Blutgefäßen hin und zwischen denselben Transsudatmassen, manchmal eine Schicht völlig so hoch wie die Länge der Villi. Das Exsudat besteht aus einer homogenen Grundmasse, welche mehr oder weniger Zellen, hauptsächlich polynukleäre Leukocyten enthält. Mit Weigerts Fibrinfärbung kann man in der homogenen Grundmasse Fibrinfäden und an ihrer Oberfläche zerstreute oder zahlreiche Bakterien, gewöhnlich coliähnliche Stäbchen, nachweisen. Eine größere Bakterienentwicklung habe ich indessen niemals gesehen.

Das Auftreten eines Transsudats in diesem Stadium scheint mir in Anbetracht der pathologischen Veränderungen in keiner Weise

merkwürdig. Wenn man die Schleimhautoberfläche sieht, wo das Epithel auf großen Gebieten verschwunden ist und die Kapillaren mit Blut prall gefüllt, ganz nackt auf der Oberfläche liegen, so findet man wohl die Bedingungen für eine Transsudatbildung so geeignet wie nur möglich.

Die oben erwähnten regressiven Veränderungen halten sich nicht in den dort beschriebenen unbedeutenden Formen, sondern können, wenn der Krankheitsprozeß fortschreitet in größere Gewebsdegenerationen, ja sogar in Nekrotisierung ganzer Schleimhautteile übergehen. Diese Gewebsnekrosen fangen gewöhnlich in den Spitzen der Villi an, und kleinere solche Nekrosen kann man ausnahmsweise auch ziemlich früh beobachten. Öfter findet man aber diese Nekrosen, besonders diejenigen von größerer Ausbreitung, nur im älteren Stadium des Prozesses. Diese Gewebsnekrosen können so weit gehen, daß ganze Villi und oberflächliche Teile der Drüsenschicht getroffen werden.

Die Nekrotisierung hat einen Zerfall der nekrotisierten Gewebsteile zur Folge. Deshalb sieht man Villi, welche mehr oder weniger abgestumpft sind, oder man findet kleinere oder größere Stückchen der Villi oder sogar ganze Villi nekrotisiert und abgestoßen frei in der Transsudatmasse liegen. Gleichzeitig mit dieser Nekrotisierung fährt auch die Degeneration in den Drüsen fort und geht bis zu einem Zerfall der Drüsenzellen, wodurch die Drüsen mehr oder weniger zerstört und atrophisch werden.

Nachdem die regressiven Veränderungen des Gewebes und der Drüsen bis zu der beschriebenen Zerstörung sich entwickelt haben, findet man sehr oft die Gefäßerweiterung nicht länger so stark ausgebildet. Gleichzeitig mit einer Abnahme der Gefäßerweiterung fängt die Rundzelleninfiltration zu schrumpfen an, was ohne Zweifel einen beginnenden Heilprozeß der Natur darstellt. Dieser Heilprozeß tritt später auch in Form einer Epithelregeneration auf. Von den Stellen, wo das Epithel geblieben ist, sieht man eine neue Epithelbekleidung sich über die ganze Oberfläche mit den mehr oder weniger abgestumpften Villi ausbreiten. Inwieweit eine Regeneration von Drüsen, Villi und anderen Schleimhautteilen dann eintritt, habe ich nicht verfolgen können. Die Regeneration und Schrumpfung bilden selbstverständlich das Endstadium des Prozesses.

Diese histologischen Untersuchungen haben also festgestellt, daß bei den durch Quecksilber verursachten Veränderungen des Magen-Darmkanals eine beträchtliche Transsudatbildung aus den erweiterten Oberflächenkapillaren der

Schleimhaut in das Lumen des Magen-Darmkanals stattfinden kann. Es ist mir indessen gelungen, diese Transsudatbildung als eine Folge der Quecksilberwirkung auch in anderer Weise zu erweisen, nämlich durch Vergleich meiner quecksilbervergifteten Katzen mit normalen Katzen, für welche dieselbe Lebensbedingungen angeordnet waren. Die quecksilbervergifteten Katzen, welche gewöhnlich einer mehr subakuten Quecksilbervergiftung während einer Zeit von 7—14 Tagen ausgesetzt wurden, hörten, als die Vergiftung einen gewissen Grad erreicht hatte, ganz auf zu fressen und lebten demnach 4—6 Tage bevor sie getötet wurden, ohne zu fressen. Um ganz sicher zu sein, daß wirklich keine Speisereste im Magen-Darmkanale der getöteten Katzen vorhanden sein konnten, wurde, sobald ich bemerkte, daß die Katze von dem im Käfig vorgelegten Fressen nichts zu sich nahm, gar kein Fressen, sondern nur etwas Wasser in den Käfig hineingesetzt. Ferner wurde 24 Stunden nach dem Wegnehmen des Fressens eine gründliche Darmspülung durch den After der Katze ausgeführt, so daß keine Reste vom Darminhalt zurückbleiben konnten.

In genau derselben Weise wurden dann nicht vergiftete Katzen behandelt. Sie wurden in einen Käfig eingesperrt, bekamen nichts zu fressen, nur Wasser zu trinken, und wurden 24 Stunden danach mit einer gründlichen Darmspülung behandelt. 4—5 Tage nach der Einsperrung wurden die Tiere getötet.

Die Sekretion der hungernden normalen und der hungernden mit Quecksilber vergifteten Katzen zeigte stets einen deutlichen Unterschied. Bei den normalen war der Magen-Darmkanal stets leer, mit zusammengeklebten Wänden. Bei den mit Quecksilber vergifteten dagegen enthielt der Magen-Darmkanal stets eine gewisse Flüssigkeitsmenge, welche bis zu 50 ccm im gesamten Magen-Darmkanal betragen konnte. Diese Flüssigkeit war teils ziemlich dünn, teils mehr dick und teils ungefärbt oder ziemlich milchig, teils auch etwas blutig, ja einigemal von fast blutähnlichem Aussehen. Je blutiger die Flüssigkeit war, desto röter war die Schleimhaut, welche sogar eine kirsch- oder blaurote Farbe annehmen konnte. War dagegen die Flüssigkeit mehr ungefärbt, so zeigte die Schleimhaut nur eine sehr unbedeutende Hyperämie. Da also in der Behandlung der verschiedenen Katzen kein anderer Unterschied vorhanden war, als daß einige Quecksilber bekommen hatten, und nur bei diesen die Flüssigkeit im Magen-Darmkanale vorhanden war, so habe ich daraus geschlossen, daß dieser Flüssigkeitserguß in dem Magen-Darmkanal eine Folge der Quecksilbervergiftung war.

Sodann habe ich durch chemische Analysen versucht, die Natur dieser Flüssigkeit im Magen-Darmkanale näher zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde in verschiedenen Teilen des Magen-Darmkanals die vorhandene Flüssigkeit aufgesammelt und der Gehalt von Trockensubstanz und von Asche, woraus sich demnach die Menge organischer Substanz ergibt, analytisch bestimmt. Die Ausführung dieser Untersuchung hat mir Prof. C. G. Santesson angeraten, für welche Anregung ich ihm herzlichst danke. Gleichzeitig möchte ich ihm außerdem meinen wärmsten Dank aussprechen für das lebhaft Interesse, das er mehrfach meinen verschiedenen Untersuchungen entgegengebracht hat. Die Resultate dieser Analysen, welche Apotheker J. W. Hamner ausgeführt hat, sind in Taballe 3 zusammengestellt.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Asche, d. h. die anorganischen Stoffe, in allen untersuchten Fällen sich etwas über oder etwas unter 1% hält, wechselnd zwischen 0,66 und 1,2%. Ferner findet man einen sehr hohen Gehalt an organischen Stoffen, sogar bis zu 14,24%, nur dreimal unter 7% und niemals unter 5,5%. Sehr interessant sind diese Zahlen, wenn man sie mit den Zahlen vergleicht, welche Hans Meyer und Gottlieb auf S. 188 ihrer »Experimentellen Pharmakologie« (14) mitteilen, und welche ich aus dieser Arbeit nachstehend anführe.

Es enthalten nämlich in Prozenten:

	Menschliches Blutserum	Akutes Transsudat	Chronisches, peritonitisches Exsudat	Pleuraexsudat	Normaler Darmsaft		Diarrhoische Entleerung	Cholera-entleerung (C. Schmidt)	
					Morgan	Smith		I	II
Feste Stoffe. . . .	9,2	8.1	3,0	3,4	1,3	1,1	1,6	1,2	1,5
organische Stoffe .	7,6	7,2	2,2	2,6	0,4	0.5	0,8	0,3	0,7
anorganische Stoffe	1,6	0,9	0,8	0,8	0,9	0,6	0,8	0,9	0,8

Wie diese Zahlen zeigen, haben alle hier erwähnten Flüssigkeiten einen Gehalt an unorganischen Salzen ungefähr gleich dem in meiner Tabelle 3, nur wechseln sie etwas mehr, nämlich von 0,6—1,6. Der Gehalt an organischen Stoffen wechselt aber bedeutend mehr als der Gehalt an unorganischen Stoffen. Wir sehen so, daß normaler Darmsaft nur 0,4—0,5% diarrhoische Entleerung 0,8% und Choleraentleerung 0,3—0,7% organischer Stoffe enthalten. Hieraus schließe ich, daß die Flüssigkeit, welche ich im Magen-Darmkanale bei quecksilbervergifteten Katzen gefunden habe, weder normaler Darmsaft

Tabelle 3.

	Katze Nr. 7					Katze Nr. 9					Katze Nr. 10				
	Aufgesammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut	Aufgesammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut	Aufgesammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut
Im Magen	8,4	6,2	0,66	5,44	Schleimhaut etwas gerötet, sonst normal	15,5 [1]	7,25	1,02	6,23	Schleimhaut ein wenig gerötet, sonst normal	—	—	—	—	—
Im Dünndarm	29,9	7,62	0,85	6,77	Schleimhaut nach oben schwach, nach unten stark hyperämisch	19,5	9,49	1,06	8,43	Schleimhaut stark gerötet, besonders nach unten	9,5	15,3	1,15	14,15	Schleimhaut blutrot bis blaurot mit schleimig-blutigem Belag
Im Kolon + Rektum	7,8	12,5	0,85	11,65	Schleimhaut stark hyperämisch und geschwollen	5,7	11,04	0,93	10,11	Schleimhaut überall stark gerötet und geschwollen	—	—	—	—	Schleimhaut mit einer dicken, blauroten Masse belegt
In Fäzes	24,6	12,2	1,14	11,06	—	6,9	15,31	1,07	14,24	—	4,1	9,62	1,2	8,42	—

1) Ein kleiner Teil ist bei der Aufsammlung verloren gegangen.

noch eine Art diarrhoischer Entleerung seine kann, da alle diese einen viel zu kleinen Gehalt organischer Stoffe haben. Die einzigen Flüssigkeiten, deren Gehalt an organischen Stoffen sich mit meiner Tabelle 3 vergleichen läßt, sind Blutserum und akutes Transsudat, weshalb meine Analysen zu ergeben scheinen, daß es sich hier um eine von diesen Flüssigkeiten handeln muß. Zwar wechselt wohl die Menge organischer Substanz in meinen Fällen nicht wenig. Diese Variationen sind aber nicht schwer zu erklären. Die histologischen Untersuchungen haben ja gezeigt, daß in dem besprochenen Transsudat mehr oder weniger große Mengen von weißen und roten Blutkörperchen, wie auch in dem weiter fortgeschrittenen Stadium des Gewebszerfalles sogar bedeutende Massen von mehr oder weniger zerfallendem Gewebe zu finden sind. Daß diese Blutzellen und Gewebsteile den Gehalt an organischen Stoffen erhöhen müssen, ist klar, so daß hierdurch ganz natürlich erkärt wird, daß die Flüssigkeit des Darmlumens bei Quecksilbervergiftung einen Gehalt an organischen Stoffen haben kann, welcher denjenigen des Blutserums mehr oder weniger überschreitet. Der hohe Prozentsatz organischer Stoffe tritt in Übereinstimmung hiermit gerade an den Stellen auf, wo der pathologische Prozeß weit fortgeschritten ist, oft an solchen Stellen, wo die Flüssigkeit blutig ist. Die Zahlen dagegen, welche unter den Gehaltzahlen des Blutserums bleiben, werden entweder dadurch erklärt, daß sie an solchen Stellen gefunden sind, wo der pathologische Prozeß sich nur im Anfangsstadium befindet, mit noch nicht ganz entwickelter Transsudation, oder auf andere Weise, welche ich unten näher besprechen werde (s. S. 247 und 248).

Hiermit ist also erwiesen:

1. daß bei hungernden quecksilbervergifteten Tieren im Gegensatz zu hungernden normalen Tieren, bei welch letzteren der Magen und Darm ganz leer und zusammengeklebt sind, beträchtliche Flüssigkeitsmengen im Magen-Darmkanale sich vorfinden;

2. daß diese Flüssigkeit einen Gehalt an organischer und unorganischer Substanz hat, welcher am meisten mit dem des Blutserums und des akuten Transsudates übereinstimmt;

3. daß durch histologische Untersuchungen ein an den oberflächlichen erweiterten Magen- und Darmschleimhautkapillaren schon ziemlich früh auftretender und dann immer stärker zunehmender transsudatorischer Prozeß nachgewiesen werden kann.

Sowohl chemisch wie histologisch ist dadurch übereinstimmend erwiesen, daß die Quecksilbervergiftung einen transsudatorischen Prozeß aus den Kapillaren des Magens und Darmes in die Lumina dieser Organe hervorruft.

Unwillkürlich erhebt sich jetzt die Frage, ob durch diese Transsudation bei einem quecksilbervergifteten Tiere Quecksilber mit der Transsudation mitgeht oder nicht. Geht es mit dieser Transsudation mit, so haben wir selbstverständlich einen neuen Ausscheidungsweg für das Quecksilber in die Magen- und Darmkavitäten hinaus gefunden. Zu diesem Zweck fragt man sich, wieviel Quecksilber das Blut enthält, denn nur wenn eine größere Menge Quecksilber im Blute vorhanden ist, kann man sich denken, daß das Transsudat viel Quecksilber enthalten kann. Von niemand wird das Vorkommen von Quecksilber im Blute in Abrede gestellt, dagegen sind die Ansichten verschieden betreffs der Menge, in welcher es hier vorkommt. Von Welander (27) wird seit 1888 sehr positiv die Meinung ausgesprochen, daß das Quecksilber im Körper sich zum größten Teil im Blute befindet, und zwar in gelöster Form. Gegen diese Ansicht ist neulich Lomholt aufgetreten. In seiner großen Arbeit (15) teilt Lomholt seine genau ausgeführten Analysen mit, welche alle eine ziemich kleine Menge Quecksilber im Blute angeben. Merkwürdigerweise stellt er auch mein Untersuchungsresultat aus meiner Arbeit 1903 (2) der Ansicht Welanders gleich. Es ist mir unbegreiflich, wie Lomholt aus dieser meiner Arbeit solche Schlüsse ziehen kann, da er selbst auf S. 106 (Absatz 5 von oben) seiner erwähnten Arbeit das Resultat meiner Ausspülungsversuche erwähnt, nämlich »daß bei den von mir gemachten Durchspülungen viel mehr Quecksilber aus dem Organe entfernt worden ist, als in der weggespülten Blutmenge vorhanden sein kann« (S. 58 meiner Arbeit). Und ferner erwähne ich unmittelbar vorher, daß dieser von mir gefundene Unterschied nicht zu übersehen ist, sondern daß »ein sehr großer Unterschied zwischen der in dem Blute des Organs vorkommenden Quecksilbermenge und der Menge weggespülten Quecksilbers zu finden ist, indem diese Menge 7—10mal so groß oder sogar noch größer ist als jene«. Wenigstens nach diesen meinen Untersuchungen sollte in einem Organe nur die kleinste Menge Quecksilber im Blute vorhanden sein und die größte Menge Quecksilber in irgendwelchen anderen Teilen. Überhaupt kann wohl niemand, der die Seiten 47—60 meiner Arbeit durchgelesen hat, diese Untersuchungen als Stütze für die Ansicht anführen, daß die Hauptmasse von Quecksilber sich im Blute befindet. Allerdings muß das in anderen Organteilen als im Blute vor-

handene Quecksilber sich in solcher Form befinden, daß es von durchfließendem Wasser weggespült werden kann. Infolgedessen bin ich zu der Ansicht gekommen, daß diese große Quecksilbermenge, welche nicht im Blute vorhanden ist, sich in dem Gewebssaft und der Lymphe befindet, und auf S. 60 habe ich demnach als Wahrscheinlichkeitsschlußfolgerung zusammenfassend bemerkt, daß meine Experimente und Analysen »sich sehr gut damit erklären lassen, daß das Quecksilber bei Quecksilbervergiftung sich zum größten Teile im Blute, in der Lymphe und dem Gewebssaft befindet«.

Auf Grund seiner Ansicht über das Quecksilber in gelöster Form im Blut hält Welander es für ganz natürlich, daß das Quecksilber in Transsudat und Exkret überginge, und er konnte auch das Quecksilber in Ascites und Eiteransammlungen nachweisen.

Nach meiner oben ausgesprochenen Ansicht, daß ein beträchtlicher Teil des Quecksilbers schon durch die Kapillarwände aus dem Blute in den Gewebssaft und aus diesem in die Lymphe übergegangen ist, scheint es wohl so natürlich wie nur möglich, daß das Quecksilber in Transsudat und Exkret übergeht.

Sehr bemerkenswert ist es nun aber, daß Lomholt trotz seiner Opposition gegen die Ansicht Welanders jedenfalls zugibt, daß Ascites große Mengen von Quecksilber enthalten kann (S. 110), was aus seiner Analyse in drei Fällen von Ascites bei Lebersyphilis hervorgeht. Wenn also die Ansichten über den Quecksilbergehalt des Blutes einander mehr oder weniger gegenüberstehen, so scheinen allerdings die Beobachtungen darin übereinzustimmen, daß ein Transsudat beträchtliche Mengen von Quecksilber enthalten kann. Geht nun Quecksilber infolge eines transsudativen Prozesses in Ascites über, so muß es natürlich auch infolge der oben beschriebenen Transsudation im Magen-Darmkanale bei Quecksilbervergiftung mit dem Transsudat austreten, besonders da die Kapillaren so enorm ausgedehnt und außerdem bloßgelegt sind. Infolgedessen kommen wir zu der Schlußfolgerung, **daß durch den transsudatorischen Prozeß, welcher bei quecksilbervergifteten Tieren aus der Magen-Darmschleimhaut heraus vorkommen kann, eine Ausscheidung von Quecksilber in die Magen- und Darmkavitäten stattfindet.**

Aus dem oben Gesagten geht indessen hervor, daß diese Transsudation wohl in ziemlich frühen Stadien des beschriebenen hyperämischen Prozesses aufzutreten beginnt, jedoch erst in späteren Stadien größere Transsudatmassen bildet. Die Quecksilberausscheidung muß demnach mit der Entwicklung des hyperämischen Prozesses zunehmen. Dagegen habe ich nicht finden können, daß der hyperämische Prozeß

an einen gewissen Teil des Magen-Darmkanals gebunden ist, sondern er kann sich in verschiedenen Fällen an verschiedenen Stellen des Magen-Darmkanals entwickeln. Diese Ergebnisse führen unwillkürlich unsere Gedanken zurück zu den widersprechenden Analysen, welche ich im Anfang dieser Arbeit erwähnte, und man fragt sich nun, ob sie möglicherweise hierdurch aufgeklärt werden können. Dies hängt natürlich davon ab, ob der hyperämische Prozeß wirklich eine verschiedene Ausbreitung im Magen-Darmkanale haben kann. Dies ist aber leicht festzustellen, wenn man in größerer Ausdehnung mit quecksilbervergifteten Tieren arbeitet. Um dies zu beleuchten, habe ich Tabelle 4 zusammengestellt, welche die ungefähre Lokalisation und Entwicklung der merkuriellen Hyperämie des Magen-Darmkanals bei zehn quecksilbervergifteten Katzen angibt.

Tabelle 4.

Katze	Schleimhaut des Magens	Schleimhaut des oberen Teils des Dünndarms	Schleimhaut des unteren Teils des Dünndarms	Schleimhaut des Kolons	Schleimhaut des Rektums
1	zyanotisch gerötet	ein wenig hyperämisch	fast normal	blaurot	blaurot
2	etwas hyperämisch, mit Blutungen	teilweise gerötet	teilweise gerötet	zyanotisch gerötet	normal
3	gerötet, mit Blutungen	schwach gerötet	schwach gerötet	blutigrot	blutigrot
4	gerötet, mit Blutungen	normal	» »	im oberen Teil gerötet, mit Blutungen	normal
5	normal	etwas gerötet	stark gerötet	blaurot, mit Blutungen	blaurot
6	»	» »	» »	blaurot	schwach gerötet
7	ein wenig gerötet	schwach gerötet	» »	»	blaurot
9	» » »	» »	blaurot	»	schwach gerötet
10	» » »	» »	»	»	blaurot
11	» » »	» »	schwach gerötet	graurot, mit dickem Belag	fast normal

Aus der Tabelle ersehen wir, daß das Kolon, besonders sein oberer Teil, gewöhnlich die stärksten Veränderungen darbietet. Von hieraus nehmen die Veränderungen sowohl nach oben wie nach unten gewöhnlich ab. Diese Regel zeigt jedoch sehr oft Abweichungen. So sehen wir in der Tabelle, wie die Schleimhaut des Rektums in

ihrem Aussehen sehr wechselt. Bei zwei Katzen (2 und 4) ist die Rektalschleimhaut ganz normal, bei einer Katze (11) beinahe normal, bei zwei anderen (6 und 9) unbedeutend verändert, dagegen bei fünf Katzen (1, 3, 5, 7 und 10) so hochgradig verändert, daß sie dasselbe Aussehen wie das Kolon hat. Die Magenschleimhaut ist bei zwei Katzen (5 und 6) ganz normal, bei vier Katzen (7, 9, 10 und 11) unbedeutend verändert, bei drei Katzen (2, 3 und 4) etwas mehr verändert und bei einer Katze (1) beträchtlich verändert, und zwar zeigt diese Katze die Ausnahme, daß die Veränderungen vom Magen bis zur Valvula Bauhinii, statt wie gewöhnlich zuzunehmen, hier abnehmen, um dann im Kolon wieder plötzlich zuzunehmen. Im Dünndarm sieht man ein verschiedenes Verhalten, wenn auch der untere Teil in den meisten Fällen stärker verändert ist als der obere. Daß wir bei diesen und ähnlichen Variationen die Ausscheidung der Hauptmenge des Quecksilbers in einigen Fällen durch einen Teil des Magen-Darmkanals, in anderen durch einen anderen haben können, scheint mir sehr erklärlich.

Bei der großen Mehrzahl der Kaninchen, welche ich seit 1901 zu Zwecken meiner Untersuchungen mit Quecksilber vergiftet habe, finden sich leider in den Protokollen keine näheren Beschreibungen über die verschiedenen Teile des Dünndarms und des Magens, sondern hauptsächlich nur über Kolon und Cökum, weil ich mich für die Veränderungen dieser Teile damals hauptsächlich interessierte. In Tabelle 1 sind Beschreibungen über die Schleimhaut des Kolons und des Cökums angeführt, und diese geben ganz bestimmt an, daß die Fälle, wo wir eine größere Quecksilberausscheidung durch diese Darmteile hatten (Kaninchen 3, 4 und 7), auch größere Veränderungen ihrer Schleimhaut darboten als die Fälle (1 und 2), in welchen die Ausscheidung geringer war. Ab und zu habe ich jedoch in meinen Protokollen Beschreibungen von Dünndarm und Magen, wenn mehr in die Augen fallende Veränderungen hier vorhanden waren. Besonders möchte ich auf Kaninchen 5 der Tabelle 1 hinweisen. Die Quecksilberausscheidung durch die Magenschleimhaut ist hier $2^1/_2$ mal so groß wie bei Kaninchen 6, und wir finden in Übereinstimmung hiermit die Magenschleimhaut beträchtlich pathologisch verändert.

Alle diese verschiedenen Beobachtungen scheinen mir also darin übereinzustimmen, **daß die Quecksilberausscheidung im Magen-Darmkanale zum großen Teil von der Entwicklung des merkuriellen hyperämischen Prozesses abhängt, und daß dieser Prozeß nicht an einen bestimmten Teil des Magen-Darmkanals gebunden ist, weshalb das Quecksilber sehr wohl hauptsächlich**

durch verschiedene Teile ausgeschieden werden kann. In Übereinstimmung hiermit scheinen mir die im Anfang widersprechenden Zahlen der Tabelle 1 eine natürliche Erklärung erhalten zu haben.

Einen analogen Widerspruch, wie ihn meine Quecksilberanalysen in der Tabelle 1 betreffs der Quecksilberausscheidung in verschiedenen Darmteilen scheinbar darbieten, findet man auch in der Arbeit Lomholts betreffs der analytisch gefundenen Quecksilbermenge in verschiedenen Darmteilen sowohl bei quecksilbervergifteten Menschen wie bei Kaninchen. Die Quecksilberverteilung auf verschiedene Darmteile findet hier nicht in der Weise statt, daß ein bestimmter Darmteil immer die größte Quecksilbermenge hat, sondern ganz analog der oben beschriebenen Quecksilberausscheidung, welche zu ihrem hauptsächlichsten Teil bald durch einen Darmteil, bald durch einen anderen stattfindet, findet man auch hier die größte Quecksilbermenge bald in einem Darmteil, bald in einem anderen. Und die Zahlen wechseln in sehr beträchtlichem Grade. So zeigt Lomholts Kaninchen 5 in 100 g Dünndarm 0,19 und in 100 g Dickdarm + Blinddarm 0,26 mg Quecksilber, also im Dickdarm + Blinddarm ungefähr $^1/_3$ mehr Quecksilber als im Dünndarm. Für sein Kaninchen 6 dagegen sind die entsprechenden Zahlen 0,29 und 0,11, also im Dickdarm + Blinddarm bedeutend weniger Quecksilber als im Dünndarm, nämlich nur etwa $^1/_3$ von der Quecksilbermenge des Dünndarms (siehe S. 220 und 221). Bei den vier untersuchten Patienten hat Lomholt gefunden:

in 100 g Dünndarm bzw. 0,64, 0.85, 0,21 und 0.37 mg Quecksilber
» 100 » Dickdarm » 0,46, 4,98, 0,20 » 0,86 » »

also enthielt der Dickdarm:

im Fall 1 ungefähr $^2/_3$ von der Quecksilbermenge des Dünndarms,
» » 2 gut 5 mal so viel Quecksilber als im Dünndarm,
» » 3 ungefähr dieselbe Quecksilbermenge wie im Dünndarm,
» » 4 gut doppelt so viel Quecksilber als im Dünndarm.

Diese Variationen scheinen mir kaum geringer als meine »scheinbar widersprechenden« Zahlen der Tabelle 1. Diesen scheinen sie mir aber ganz analog und auch in derselben Weise erklärlich. Denn es ist wohl wahrscheinlich, daß die Transsudation, welche in einem gewissen Stadium der merkuriellen Hyperämie im Magen-Darmkanal auftritt, außer der Bildung eines quecksilberhaltigen Transsudats auf der Schleimhautoberfläche außerdem eine Durchtränkung des Gewebes mit derselben Transsudatflüssigkeit und infolgedessen eine Vermehrung der Quecksilbermenge des betreffenden Organteiles hervorruft, und

zwar eine um so größere, je kräftiger die Transsudation ist, d. h. je mehr der pathologische Prozeß sich entwickelt hat. Sowohl Ullman (26) wie Lomholt (15) scheinen auch Beobachtungen gemacht zu haben, welche mit einer solchen Ansicht übereinstimmen. So findet es Lomholt von gewissem Interesse (S. 95), daß eine gewisse direkte Proportion zwischen der Quecksilbermenge eines Organs und der Intensität der gefundenen Gewebsveränderungen zu bestehen scheint. Einen ähnlichen Gedanken hat K. Ullman auf S. 254 seiner Arbeit geäußert. Ich sehe hierin eine sehr gute Übereinstimmung mit meiner soeben dargelegten Theorie.

Wenn die Transsudation der merkuriellen Hyperämie für die Ausscheidung des Quecksilbers wirklich die oben beschriebene Rolle spielt, so ist es klar, daß die Menge des in dieser Weise ausgeschiedenen Quecksilbers von zwei Faktoren abhängen sollte, nämlich 1. der Quecksilbermenge des Blutes und 2. der Menge Transsudat, welches ausgeschieden wird. Früher hat Welander auf Grund seiner Untersuchungen angenommen, daß die Elimination des Quecksilbers direkt proportional der Quecksilbermenge des Blutes sei, und nur dieser. Bei der oben beschriebenen Quecksilberausscheidung infolge der merkuriellen Hyperämie wäre aber noch ein zweiter Faktor anzunehmen, nämlich die Stärke der Transsudation oder mit anderen Worten die Entwicklung der merkuriellen Hyperämie.

Es wäre ferner sehr wichtig, feststellen zu können, daß diese merkurielle Hyperämie mit ihrer Transsudation und Quecksilberausscheidung wie bei Tieren auch bei Menschen vorkommt. Ich glaube wenigstens gewisse Gründe für eine solche merkurielle Hyperämie der Magenschleimhaut gefunden zu haben, nämlich durch Quecksilberanalysen des Mageninhalts quecksilberbehandelter Menschen. Nach der alten Ansicht, wonach das Quecksilber hauptsächlich durch das Kolon oder nach Lomholt hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden wird, sollte der Mageninhalt frei von Quecksilber sein. Wenn der Mensch gegen Quecksilber sich aber so verhält wie meine beschriebenen Versuchstiere, so sollten wir in gewissen Fällen, allerdings nicht immer, sondern nur wenn sich eine merkurielle Hyperämie des Magens entwickelt hatte, Quecksilber im Mageninhalt antreffen können. Da aber bei einer therapeutischen Quecksilberkur eines Menschen die Quecksilberdosen beträchtlich geringer sind als bei den Experimenten an Tieren, so kann man selbstverständlich nur sehr kleine Quecksilbermengen im Mageninhalt des Menschen finden. Solche Untersuchungen des Mageninhaltes quecksilberbehandelter Menschen hat auf meinen Wunsch Apotheker Palme in sieben Fällen ausgeführt.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Fall	Die Art und Dosis der Hg-Injektionen	Tag der Behandlung	Tag der Untersuchung	Die Art der Probe	Menge der Probe in g	Hg-Menge in den Analysen
1	Hg salizyl. 0.09 mg	14. XI.	15. XI.	Erbrechen	29	0,5 mg
2	5 Ol. mercur. à 0,07 mg Hg bis zum 10. X.	10. X.	20. X.	Mit Magensonde heraufgeholter Mageninhalt	35	Spur
3	Hg salizyl. 0,10 mg	20. X.	21. X.	Mit Magensonde heraufgeholter Mageninhalt	61	Qualitativ: reichlich mit kleinen Kügelchen
4	—	—	12. I.	Mit Magensonde heraufgeholter Mageninhalt	45	Kleine Spur (vorhergehende Behandlung vor 2 Monaten)
4	Hg salizyl. 0,05 mg	25. I.	26. I.	Mit Magensonde heraufgeholter Mageninhalt	57	Qualitativ: viele kleine und mittelgroße Kügelchen
5	Hg salizyl. 0,10 mg	4. III.	5. II.	Mit Magensonde heraufgeholter Mageninhalt	68	0,2 mg
6	Hg salizyl. 0,09 mg	11. IV.	12. IV.	Erbrechen	32	0,5 mg

Aus dieser Tabelle geht also hervor, daß bei Quecksilberbehandlung des Menschen Quecksilber in dem Mageninhalt nachgewiesen werden kann, und zwar in sehr wechselnden Mengen, nämlich von kleinsten Spuren bis zu quantitativ nachweisbaren Mengen. Nach der obenstehenden Auseinandersetzung sollten wir die größte Quecksilbermenge in den Fällen haben, in welchen eine entwickelte merkurielle Hyperämie der Magenschleimhaut vorhanden war. Daß die Symptome von herabgesetztem Appetit, Übelkeit und sogar Erbrechen, welche ab und zu bei Quecksilberbehandlung des Menschen auftreten, und von welchen Symptomen die Herabsetzung des Appetits keineswegs ungewöhnlich ist, auf einer merkuriellen Hyperämie beruhen, scheint mir sehr wahrscheinlich. Infolgedessen sollten wir die größte Quecksilbermenge im Mageninhalt gerade bei dem Auftreten dieser Magensymptome während der Quecksilberbehandlung finden. Es ist demnach von großem Interesse, daß sowohl im Falle 1 wie im Falle 6, in welchen Erbrechen auftrat, die größte Menge Quecksilber (0,5 mg) vorhanden war und dies, trotzdem die Quantität des Mageninhaltes in diesen beiden Fällen geringer als in den übrigen Fällen war.

Diese Untersuchungen an Menschen zeigen also mit meinen Tierversuchen Übereinstimmung.

Eine andere Frage, welche sich ungesucht erhebt, ist die, welche Veränderung der merkuriellen Hyperämie die primäre ist. Oben ist erwähnt, daß im Anfang der merkuriellen Hyperämie immer zwei Veränderungen, 1. Gefäßerweiterungen und 2. Drüsenveränderungen, auftreten. Da ich ferner ab und zu Gefäßerweiterungen ohne irgendwelche Drüsenveränderungen gefunden habe, niemals aber Drüsenveränderungen ohne Gefäßerweiterungen, so ist es wohl sehr wahrscheinlich, daß die Gefäßerweiterungen die primäre Veränderung der merkuriellen Hyperämie darstellen. Ferner finden sich auch andere Gründe, welche eher für die Gefäßerweiterungen als die Drüsenveränderungen als primäre Veränderung sprechen. Die größten Gefäßerweiterungen trifft man nicht immer um die Drüsen herum, sondern sie können manchmal an anderen Stellen auftreten, so in den oberflächlicher als die Drüsen liegenden Villi und ebenso in den Schleimhautfalten des Magens unmittelbar unter dem Epithel. Ferner finden wir dieselbe Art von Gefäßerweiterung in einem Organ, welches Drüsen ganz entbehrt, nämlich der Zunge, welche gerade infolge dieser Gefäßerweiterung sehr oft bei Quecksilberbehandlung anschwillt (s. meine Arbeit 1916). Mit diesen Beobachtungen scheint es mir schwer, die Annahme einer primären Quecksilberwirkung auf die Drüsen, infolge welcher dann die Hyperämie entstehen sollte, zu vereinigen. Am wahrscheinlichsten finde ich demnach, daß die Gefäßerweiterungen infolge direkter Quecksilberwirkung entstehen, und zwar kann man sich diese Quecksilberwirkung als auf das vegetative Nervensystem stattfindend denken, möglicherweise als eine Sympathikuslähmung, welche ja schon seit den Zeiten Claude Bernards als Ursache einer Dilatation der Blutgefäße betrachtet worden ist.

Eine solche Gefäßlähmung infolge Quecksilberwirkung nimmt auch v. Meering (13) schon in seinen 1880 veröffentlichten Quecksilbervergiftungsversuchen an. In dieser Arbeit erklärt er das Sinken des Blutdruckes bei Quecksilberbehandlung teils durch die Einwirkung des Quecksilbers auf das Herz und teils infolge einer auf Gefäßlähmung beruhenden Gefäßdilatation besonders in den Organen des Bauches und Unterleibes. Ich selbst habe in meiner Arbeit 1906 ohne nähere Untersuchung die Gefäßerweiterung des Darmes wahrscheinlich als eine Folge einer lähmenden Quecksilberwirkung auf die Gefäßnerven angenommen.

Wie diese durch Nerveneinwirkung auftretende Gefäßerweiterung sich dann zu der oben beschriebenen Transsudation verhält, ist eine andere Frage. Ich habe sogar nicht erwiesen, daß es bei diesem Krankheitsprozeß sich wirklich um eine echte Transsudation handelt. Da begreiflicherweise das Wesen dieses Krankheitsprozesses sehr schwer zu erforschen ist, so habe ich die Benennung Transsudat nur deshalb gebraucht, weil die außerhalb der Gefäße gefundene Flüssigkeit ungefähr denselben Gehalt an organischen Stoffen wie ein akutes Transsudat hatte. Übrigens lasse ich die Frage ganz offen und will mich nicht über die Natur des betreffenden Prozesses bestimmt äußern. Ich finde es überhaupt sehr schwer, zu entscheiden, sowohl ob eine quantitativ gesteigerte und qualitativ veränderte Sekretion des Endothels der Blutkapillaren oder eine mechanische Filtration stattfindet, als auch ob die veränderte Durchlässigkeit der Kapillarendothelien eine Folge der Einwirkung des vegetativen Nervensystems auf die sekretorischen Kapillarendothelien, also der hypothetischen Sympathikuslähmung ist oder durch eine Kraft von außen her stattfindet. Diese sogenannte Transsudation mag nun in der einen oder der anderen Weise vor sich gehen, eins scheint mir jedenfalls sicher, nämlich daß die Art des transsudatorischen Prozesses sich später ändern kann. Sobald wir eine Gewebsdegeneration gefunden haben, sehen wir in dem Blutextravasat eine Menge polynukleäre Leukocyten, welche einen Emigrationsprozeß und also einen Übergang in Entzündung angeben. Diese Umänderung der Art des Krankheitsprozesses scheint mir ferner sehr verständlich. Sobald sich durch die Ansammlung des quecksilberhaltigen sogenannten Transsudats in dem Gewebe eine vermehrte Quecksilbermenge gebildet hat, erscheint es wohl nicht merkwürdig, daß sie durch ihre Giftigkeit eine Schädigung des Gewebes herbeizuführen vermag, welche sich zu einer wirklichen Gewebsdegeneration steigern kann. Nun ist nach den Untersuchungen von Šamberger (21) gerade eine Schädigung der Gewebszellen die Ursache der Entzündung, weshalb die Gewebsdegeneration bewirken sollte, daß an die sogenannte Transsudation eine Entzündung sich anschließt.

Man muß indessen zugeben, daß möglicherweise doch die Drüsen eine gewisse primäre Rolle spielen könnten. Zwar sind, wie erwähnt, die Kapillarerweiterungen nicht streng an die Drüsen gebunden. Sie kommen indessen hauptsächlich in Drüsenregionen vor. Außer der oben beschriebenen Gefäßerweiterung im Magen und Darme habe ich eine ähnliche Gefäßerweiterung an mehreren anderen Stellen gefunden, nämlich in erster Linie in den Nieren, wo die Gefäße sehr

stark erweitert sein können, dann in der Leber und ferner auch in dem Pankreas, den Speicheldrüsen, den Schweißdrüsen und, wenn auch in sehr geringem Grade, einigemal in den Talgdrüsen. Es scheint also, als ob die Drüsen eine gewisse Attraktion auf die Gefäßerweiterungen ausüben sollten. Daß es in der Zunge, obgleich sie ohne Drüsen ist, so oft zu großen Gefäßdilatationen kommt, kann möglicherweise darauf beruhen, daß sie in der Nähe der Speicheldrüsen liegt und infolgedessen in die oben beschriebene hypothetische Attraktion hineingezogen wird. In welcher Weise die Drüsen eine solche Attraktion auf die Gefäßerweiterung ausüben sollten, ist wohl momentan unmöglich zu verstehen. Es scheint mir jedoch, daß man hierin möglicherweise ein Bestreben der Natur sehen könnte, die Ausscheidung des Quecksilbers zu befördern, also eine Selbsthilfe des Körpers gegen das Quecksilber, da ja den meisten Drüsen eine, wenn auch teilweise sehr geringe, Quecksilberausscheidung zugeschrieben wird.

Daß pathologische Veränderungen der Ausdruck einer Selbsthilfe des Körpers gegen die Krankheit sind, finde ich nicht überraschend. So hat Samberger (22) bei seinen Untersuchungen über die Pathogenese der Urtikaria seiner eigenen Ansicht nach gezeigt, daß die Urtika den Ausdruck einer Selbsthilfe des veränderten Gewebes darstellt. Bei denjenigen Infektionskrankheiten, bei welchen Antikörper gebildet werden, betrachtet man diese Antikörper als die Heilmittel der Natur und die pathologischen Veränderungen als die Reaktion zwischen den Toxinen der Krankheit und den Antitoxinen des Körpers, also eine Folge der Selbsthilfe durch Antikörper. Wäre es eigentümlicher, wenn bei Intoxikationen ohne Antikörperbildung dasselbe Prinzip, obgleich in anderer Weise, Verwirklichung fände und also die pathologischen Veränderungen eine Folge der Naturheilung darstellten?

In Zusammenhang hiermit möchte ich einige Worte betreffs meiner Untersuchungen über die merkurielle Hyperämie anderer Organe äußern. Hauptsächlich sind hier die oben beschriebenen Veränderungen zu sehen, nämlich 1. Gefäßerweiterungen derselben Art, 2. ähnliche Veränderungen der Drüsenzellen, 3. Rundzelleninfiltration, 4. Pigmentbildung, 5. Transsudation und 6. degenerative Veränderungen, welch letztere ich außer im Magen-Darmkanale nur in den Nieren hochgradiger gefunden habe. In keinen von den Drüsen habe ich aber ein so reichliches Transsudat wie dasjenige auf der Darmoberfläche gefunden. Dies beruht wohl auf der verschiedenen anatomischen Struktur. In dem Magen-Darmkanale sind ohne Zweifel

die Umstände besonders geeignet, eine Transsudation hervorzurufen, da die Kapillaren sehr reichlich sind und unmittelbar unter dem Epithel liegen, welches außerdem bei den pathologischen Veränderungen abgestoßen wird, so daß das Transsudat sehr leicht zustande kommt, und daß ferner schon die Transsudation an und für sich eine Quecksilberausscheidung bildet. Anders dagegen in den Drüsen. Das Transsudat muß hier, nachdem es aus den Kapillaren in das Gewebe gekommen ist, das Drüsenepithel passieren, um durch den Drüsengang ausgeschieden werden zu können. Außer der Transsudation durch die Kapillarwand haben wir also hier auch eine Sekretion durch die Drüsenepithelien, welche eine spezifische Sekretionsfähigkeit besitzen, verschieden in verschiedenen Drüsen und bei verschiedenen Tierarten. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß in verschiedenen Drüsen wechselnde Mengen von dem im Transsudat vorhandenen Quecksilbers durch das Drüsenepithel ausgeschieden werden, je nach der spezifischen Sekretion der Drüsenzellen. Einige Drüsenzellen können das Quecksilber in viel größerer Menge als andere ausscheiden. Wenn auch in den meisten Drüsen aus den erweiterten Kapillaren ein ähnliches quecksilberhaltiges Transsudat, wie wir es auf der Oberfläche des Darmes gesehen haben, austritt, ist es also klar, daß das im Transsudat vorhandene Quecksilber in den verschiedenen Drüsensekreten in sehr wechselnder Menge zu finden sein muß. Daß diejenigen Zellen der Nieren, deren Funktion es ist, feste Stoffe auszuscheiden (gewundene Kanälchen und der breite aufsteigende Schenkel der Henleschen Schleife) mehr als andere das Quecksilber durchlassen sollten, ist ja nichts anderes, als was man erwarten konnte, und in Übereinstimmung hiermit habe ich auch gerade in diesen Zellen das Quecksilber histochemisch nachweisen können, womit die Passage des Quecksilbers durch diese Zellen erwiesen ist. Daß es mir nicht gelungen ist, mit derselben Methode das Quecksilber auch in anderen Drüsen (den Darm- und Magendrüsen, der Leber dem Pankreas, den Speicheldrüsen und den Schweißdrüsen) histochemisch nachzuweisen, kann sehr wohl darauf beruhen, daß die Sekretionszellen dieser Drüsen nur so wenig Quecksilber durchlassen, daß es mittels meiner histochemischen Methode nicht niedergeschlagen werden kann. Betreffs der Speichel- und Schweißdrüsen stimmt dies zu den chemischen Analysen, weil das Sekret dieser Drüsen nur unbedeutende Mengen Quecksilber enthält. Ebensowenig ist es nötig, eine größere Quecksilbersekretion durch die Darm- und Magendrüsen anzunehmen, nachdem es erwiesen ist, daß ein großer Teil des in dem Magen-Darmkanal ausgeschiedenen

Quecksilbers mit dem beschriebenen Transsudationsprozeß ausgeführt wird. Dagegen steht scheinbar die große Menge Quecksilber, welche besonders nach Lomhold in der Galle vorhanden ist, in Widerspruch zu dem negativen Ausfall meiner Versuche, das Quecksilber in den Leberzellen nachzuweisen. Die Leber ist ja aber ein sehr großes Organ, enorm reich an Drüsenzellen, und selbst wenn durch jede Drüsenzelle nur eine so minimale Menge Quecksilber passiert, daß sie nicht histochemisch mit H_2S niedergeschlagen werden kann, so ist es doch möglich, daß trotzdem eine beträchtliche Menge Quecksilber sich in der Galle ansammeln kann. Deshalb kann mein negatives Resultat bei der Untersuchung der Leber sehr gut in Einklang mit dem Vorhandensein des Quecksilbers in der Galle stehen. Theoretisch könnte man sich allerdings eine andere Erklärung denken, die nämlich, daß in der Leber, wo eine große Menge chemischer Prozesse sich abspielen, das Quecksilber organisch so gebunden sein konnte, daß es für H_2S nicht oder sehr wenig fällbar und infolgedessen nicht nachweisbar mittels meiner Methode war, in welcher die Fällbarkeit mit H_2S das wirksame Prinzip ist.

Die Anschwellung der Drüsenzellen des Darmes und Magens im ersten Stadium der merkuriellen Hyperämie scheint mir sehr gut eine verstärkte Drüsensekretion zur Folge haben zu können, welche möglicherweise auch den Durchgang des Quecksilbers durch die Drüsenzellen vergrößern könnte. Im späteren Stadium dagegen, wenn die Drüsenzellen degeneriert oder sogar zerfallen sind, kann man sich wohl kaum etwas anderes denken, als daß die Drüsensekretion um so geringer wird, je mehr die Degeneration fortschreitet, und daß demnach auch die Quecksilberausscheidung um so geringer wird. Wenn man nun im Anfang des merkuriellen hyperämischen Prozesses gleichzeitig mit der Anschwellung der Drüsenzellen eine verstärkte Drüsensekretion annimmt, so sollte in diesem Stadium auf der Oberfläche der Schleimhaut eine Mischung von Transsudat und Drüsensekret sich ansammeln. Nach Meyer und Gottlieb enthielt das Sekret der Darmdrüsen eine sehr unbedeutende Menge organischer Substanz (s. S. 233), und wenn nun dieses Sekret sich mit dem im Anfang des Prozesses mehr spärlichen Transsudat mischt, so kommt es selbstverständlich zu einer Herabsetzung des sonst hohen Gehalts des Transsudats an organischer Substanz. Statt des von Meyer und Gottlieb angegebenen Gehalts von 7,2% organischer Substanz in akuten Transsudaten habe ich in drei meiner Analysen einen geringeren Gehalt bis zu 5,54% erhalten. Alle diese drei Analysen betreffen aber solche Stadien der merkuriellen Hyperämie, die nicht

weit fortgeschritten sind. Die vorhandene Herabsetzung des Gehaltes an organischer Substanz scheint mir deshalb sehr gut durch die Annahme einer Zumischung von Drüsensekret an dem Transsudat erklärt werden zu können.

Es ist indessen in meinen Ausführungen noch ein scheinbar widersprechenden Punkt, den ich nicht aufgeklärt habe, nämlich das Fehlen von Quecksilber in der Hundegalle, welche aus der Gallenfistel floß. Auf Grund meiner obenstehenden Auseinandersetzungen ist es indessen sehr wahrscheinlich, daß die Quecksilberausscheidung durch ein Organ nicht ganz konstant ist, sondern abhängt teils von den Zirkulationsverhältnissen mit der dadurch entstehenden Transsudation, teils von der Fähigkeit, welche die Drüsenzellen besitzen, das Quecksilber auszuscheiden. Es scheint mir ferner nicht unmöglich, daß diese Bedingungen für die Quecksilberausscheidung, besonders die Fähigkeit der Leberzellen, das Quecksilber durchzulassen, durch die Anlegung einer Gallenfistel sich in der Leber geändert haben können. Die normalen Sekretionsprozesse der Leber sind, wie bekannt, abhängig von der Zirkulation der Glykochol- und Taurocholsäure, d. h. der Resorption dieser Gallensäuren während ihres Durchganges durch den Darm und ihrer Rückkehr mit der Blutzirkulation zu der Leber. Diese Zirkulation der Gallensäuren fällt aber bei Anlegung einer Gallenfistel weg, weil sämtliche Gallenbestandteile durch die Fistel abfließen. Bei den erwähnten Tierversuchen suchten wir deshalb die wegfallende Taurocholsäure dadurch zu ersetzen, daß eine gewisse Menge dieser Säure der Nahrung des Hundes zugemischt würde. Infolge des widrigen Geschmacks der Taurocholsäure wollte aber der Hund eine solche Mischung nicht fressen. Vielleicht verschwinden mit dem Wegfall der Galle noch andere für eine normale Gallensekretion wichtige Umstände, die wir nicht kennen, und die Sekretionsfähigkeit der Leberzellen kann infolgedessen vielleicht verändert, möglicherweise vermindert werden. Diese Hypothese mag nun richtig oder unrichtig sein, jedenfalls scheinen mir diese Versuche mit Gallenfisteln uns zu lehren, daß man beim Studium der Quecksilberausscheidung die physiologischen Verhältnisse nicht ändern darf, wenn man sicher sein will, die Quecksilberausscheidung so zu finden, wie sie im Leben wirklich stattfindet.

Die beschriebene merkurielle Hyperämie mit der sie begleitenden Transsudation und die Bedeutung dieser für die Quecksilberausscheidung scheinen mir außerdem in einer anderen Hinsicht interessant.

Man findet nämlich beim Studium der Literatur sehr große Verschiedenheiten in den Quecksilberanalysen verschiedener Autoren an demselben Organe. So sind die Mitteilungen über das Verhältnis zwischen der Quecksilberausscheidung im Urin und in den Fäzes sehr wechselnd. Hans Meyer und Gottlieb geben in ihrem Lehrbuch (14) an, daß das Quecksilber zum größten Teil mit den Fäzes und nur zum geringeren Teil mit dem Urin weggeht. Ebenso Poulsson (20) und Schmiedeberg (23) in ihren Lehrbüchern. Dieselbe Ansicht sprechen Schneider (24) und ferner Kronfeld und Stein (12) aus. Diesselhorst (10) fand sehr wechselnde Proportionen zwischen Quecksilber im Urin und in den Fäzes. Welander (27) und Bürgi (9) scheinen die hauptsächlichste Quecksilberausscheidung im Urin anzunehmen. Neulich hat Lomholt (15) zahlreiche und genaue Untersuchungen über die Quecksilberausscheidung im Urin und in den Fäzes sowohl bei Menschen als bei Tieren ausgeführt und spricht die bestimmte Meinung aus, daß das meiste Quecksilber durch die Nieren geht. Ferner ist die Ansicht geäußert worden, daß der Darm und die Nieren betreffs der Quecksilberausscheidung für einander vikariieren könnten. Ebenso wechseln bei Quecksilberanalysen der Organe die Zahlen für ein bestimmtes Organ bedeutend. Ein deutliches Beispiel für diesen Wechsel des Quecksilbergehalts in einem bestimmten Organe habe ich oben angeführt, nämlich die wechselnden Quecksilbermengen in einem bestimmten Darmteil.

Diese Schwankungen sowohl in der Ausscheidung wie in der Lokalisation des Quecksilbers scheinen mir möglicherweise durch die oben beschriebene quecksilberhaltige Transsudation der merkuriellen Hyperämie erklärt werden zu können. Es sind nämlich gerade die Organe, die einen hohen Quecksilbergehalt oder eine reichliche Quecksilberausscheidung haben, welche eine hochgradige merkurielle Hyperämie darbieten. Wenn nun diese Hyperämie auf der Einwirkung des Quecksilbers auf das vegetative Nervensystem beruht, so ist es nicht merkwürdig, daß so bedeutende Schwankungen auftreten können, denn die Neurosen des vegetativen Nervensystems sind oft sehr wechselnd. Ich will als Beispiel die als Vagotonie bezeichnete Krankheit erwähnen, welche abwechselnd verschiedene vegetative Apparate befällt: das Herz, den Verdauungstrakt, den Atmungsapparat, das uropoetische System und auch in nicht geringerem Grade die Haut. Und vom Verdauungstrakt hat man verschiedene Symptome von den verschiedenen Teilen: teils vom Munde, reichliche Speichelabsonderung, belegte Zunge u. a., teils vom Magen, Sodbrennen, Völle und Druck in der Magengegend, Erbrechen usw., teils von den verschie-

denen Darmteilen, spastische Obstipation, Diarrhöen und mehrere andere. Diese Organe bzw. Organteile können, einzelne oder mehrere von ihnen, zu gleicher Zeit ergriffen werden, woher das bizarre und häufig wechselnde Krankheitsbild der Vagotonie erklärlich ist. Da nun die Vagotonie von mehreren nicht als eine Verstärkung des Vagus, sondern als eine Lähmung des Sympathikus aufgefaßt worden ist, weshalb sie vielleicht besser Sympathikoparalyse genannt werden konnte, und die merkurielle Hyperämie möglicherweise als die Folge einer Sympathikuslähmung erklärt werden kann, so dürfte wohl ein Vergleich dieser beiden Krankheiten berechtigt erscheinen.

Um diese Fragen zu lösen, sind aber fortgesetzte Untersuchungen nötig, und bei diesen glaube ich, wird man nicht vorwärts kommen, wenn man, wie es bisher sehr oft geschehen, einseitig nur mit chemischen oder nur mit histologischen Untersuchungen arbeitet. Eine Kombination beider Untersuchungsmethoden scheint mir sehr nützlich. Durch genaue chemische Analysen, sowohl der Sekrete wie der Organe, im Verein mit histologischen Untersuchungen, können ohne Zweifel diese Fragen ihrer Lösung näher gebracht werden.

Literaturverzeichnis.

1. Almkvist, J., Beiträge zur Kenntnis der Plasmazellen, insbesondere beim Lupus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1901, Bd. 58. — 2. Derselbe, Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers bei Quecksilbervergiftung. Nord. med. Arch. 1903, Abt. II, Hft. 2. — 3. Derselbe, Über die Pathogenese der merkuriellen Kolitis und Stomatitis. Derm. Zeitschr. 1906, Bd. 13, S. 827. — 4. Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der merkuriellen Kolitis und Stomatitis. Ebenda 1912, Bd. 9, S. 949. — 5. Derselbe, Über die Behandlung der merkuriellen Stomatitis mit Salvarsan im Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden. Nord. med. Arch. 1914, Abt. II, Nr. 27. — 6. Derselbe, Über die primären Ursprungsstellen und die sekundäre Ausbreitung merkurieller, ulzeröser Stomatitis usw. Derm. Zeitschr. 1916, Bd. 23. — 7. Derselbe, Die experimentelle Quecksilberstomatitis des Kaninchens. Ebenda 1917, Bd. 24, S. 1. — 8. Derselbe, Welche Rolle spielt das Quecksilber und welche Rolle spielen die Bakterien in der Pathogenese der merkuriellen, ulzerösen Stomatitis und Kolitis? Arch. f. Derm. u. Syph. 1918. — 9. Bürgi, E., Größe und Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren bei den verschiedenen üblichen Kuren. Ebenda 1906, Bd. 79, S. 3. — 10. Diesselhorst, Über Hg-Ausscheidung bei Syphilitikern. Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 39. — 11. Hassenstein, O., Versuch übe. Quecksilberausscheidung durch die Galle. Inauguraldissert. Königsberg i. Pr. 1877. — 12. Kronfeld, A. und Stein, H., Die Ausscheidung des Quecksilbers bei kutaner, subkutaner und interner Verabreichung. Wien. med. Woch. 1890, Nr. 24—28. — 13. v. Meering, Über die Wirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13, S. 86. — 14. Meyer, Hans H. und Gottlieb, R., Die experimentelle Pharmakologie. Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien 1914. —

15. Lomholt, S., Kvaegsølvets Cirkulation i organismen. København 1916. — 16. Ludwig, E., Über den Nachweis des Quecksilbers in tierischen Substanzen. Wien. med. Jahrbuch 1880. — 17. Overbeck, R., Merkur und Syphilis. Berlin 1861. — 18. Derselbe, Dreizehn Fragen über Nachweis des Quecksilbers im Blute und in inneren Organen. Arch. f. Pharmazie Bd. 159, S. 6. — 19. Palme, H., Eine Methode zur elektrolytischen Bestimmung von Quecksilber im Harn. Z. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 89, S. 345. — 20. Poulsson, E., Laerebog i Farmakologi. Kristiania 1908. — 21. Šamberger, F., Die entzündliche und urtikarielle Hautreaktion. Derm. Wochenschr. 1915, Bd. 61, S. 740. — 22. Derselbe, Weitere Erfahrungen über die lymphatische Hautreaktion. Ebenda 1917, Bd. 65, S. 623. — 23. Schmiedeberg, O., Grundriß der Pharmakologie. 7. Aufl., Leipzig 1913. — 24. Schneider, Fr., Über das chemische und elektrolytische Verhalten des Quecksilbers usw. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. 1860, Bd. 40, S. 239. — 25. Tigerstedt, Rob., Handbuch der physiologischen Methodik. Teil 1/2: Pawlow, J. P., Die operative Methodik des Studiums der Verdauungsdrüsen S. 182. — 26. Ullmann, K., Über die Lokalisation des Quecksilbers im tierischen Organismus. Arch. f. Derm. u. Syphil. 1893. Supplement. Ergänzungsheft II, S. 220. — 27. Welander, E., Undersökningar om kvicksilvrets upptagande i och avskiljande ur människokroppen. Nord. med. ark. 1886, Bd. 18.

XIV.

Aus den Laboratorien des physiologisch-chemischen Instituts (Prof. Dr. Hofmeister) und der medizinischen Klinik (Prof. Dr. Erich Meyer) in Straßburg.

Über die Eigenschaften und Wirkungen des Östrins und seine Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde.

(Ausgeführt mit Unterstützung der v. Recklinghausen-Stiftung.)

Von

Dr. **Richard Seyderhelm,**

Assistent der medizinischen Klinik.

(Mit 1 Figur, 8 Kurven und Tafel I/II.)

Inhaltsübersicht.

Seite

A. Einleitung 254
Historisches 254
Material. Vorkommen der Larven 257
B. Eigenschaften und Darstellung des Östrins 258
C. Toxische Wirkungen des Östrins 268
I. Auf das Pferd 268
II. Auf das Kaninchen 270
III. Auf den Hund 272
IV. Auf andere Tiere 273
D. Hämolyseversuche in vitro 277
I. Mit Larvenextrakten 277
II. Mit Larvenexkreten 286
E. Hämolyseversuche am lebenden Tiere 290
I. Mit den Larvenlipoiden 290
II. Mit den wässerigen Gesamtextrakten der Larven 294
III. Mit Östrin 301
Anhang: Die osmotische Resistenz der Erythrocyten 306
F. Die Frage der Übertragbarkeit der Krankheit 306
I. Übertragungsversuche mit Kaninchen 308
II. Versuche zur Analysierung des übertragenden Agens 314
G. Epikrise 321
H. Zusammenfassung 324

A. Einleitung.

Historisches.

In früheren, in Gemeinschaft mit meinem Vater ausgeführten Untersuchungen[1]) wurde an einer größeren Versuchsreihe von Pferden experimentell der Nachweis erbracht, daß die perniziöse Anämie der Pferde, auch infektiöse Anämie der Pferde genannt, durch die im Pferdemagen schmarotzenden Gastrophiluslarven, die Larven der Pferdebiesfliege, Oestrus equi, hervorgerufen wird. Es gelang, durch fortgesetzte Injektionen wässeriger Extrakte von Gastrophiluslarven beim Pferde das Bild der perniziösen Anämie, wie sie vor allem in Lothringen endemisch ist, in allen ihren Einzelheiten zu erzeugen. Es ließ sich mit Sicherheit feststellen, daß die Larven hierbei nicht die Rolle des Wirtes eines die Krankheit hervorrufenden Mikroorganismus spielen, sondern daß in den Larven enthaltene Giftstoffe die Krankheit auslösen. Hierbei blieb zunächst die Frage offen, ob es sich um ein einheitliches tierisches Gift oder um mehrere toxische Substanzen handelt, die beim Pferde einerseits eine in erster Linie das Zentralnervensystem befallende akute Giftwirkung, andererseits bei chronischer Verabreichung subletaler Dosen schwere Anämie und die mit ihr einhergehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen auslösen. Der Kürze wegen wurde vorläufig der durch seine akute, durchaus typische Wirkung auf Pferd und Esel charakterisierte Bestandteil der Gastrophiluslarven als »Östrin« bezeichnet[2]).

Es erhob sich nun zunächst die Frage nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Östrins, vor allem aber war der Entstehungsmechanismus der Anämie zu verfolgen und zu ent-

---

1) K. R. Seyderhelm und R. Seyderhelm, Die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 76, S. 149—201. — Dieselben, Wesen, Ursache und Therapie der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde Bd. 41, 1914. — Dieselben, Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Berliner Tierärztl. Wochenschrift 1914, Nr. 34. — R. Seyderhelm, XVII. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1914.

2) Da es nicht gelungen ist, bei der Verarbeitung der Östruslarven die wirksamen Bestandteile in chemisch reiner Form zu isolieren, so kann die Bezeichnung »Östrin« nicht auf scharf begrenzte chemische Bedeutung Anspruch erheben. Es empfahl sich aber, für denjenigen Bestandteil der Extrakte, welcher das akute, durch nervöse, sekretorische und Fiebersymptome charakterisierte Vergiftungsbild erzeugt und sich durch Thermostabilität, Löslichkeit in 50%igem Alkohol und kolloide Natur auszeichnet, einen kurzen, handlichen Namen zu wählen.

scheiden, ob und welche anderen in den Larven enthaltenen Substanzen hierbei eine Rolle spielen, oder ob das Östrin selbst die Anämie hervorruft. Zweck der vorliegenden Untersuchungen, die während eines Zeitraumes von mehreren Jahren nur mit Unterbrechungen durchgeführt werden konnten, war es, diese Fragen zu beantworten.

Herrn Prof. Hofmeister und Herrn Prof. Erich Meyer sei auch an dieser Stelle für ihre Ratschläge und Unterstützung, desgleichen dem Kuratorium der v. Recklinghausen-Stiftung, insbesondere Herrn Dr. H. v. Recklinghausen, für die materielle Unterstützung aus der genannten Stiftung gedankt, ebenso wie ich meinem Vater für die Möglichkeit zu den an zahlreichen Versuchspferden vorgenommenen Versuchen danke.

Chemische und toxikologische Untersuchungen über die Gastrophiluslarven fehlen fast völlig sowohl in der Literatur der tierischen Gifte als auch in der veterinärmedizinischen Literatur der allgemeinen Tierpathologie. Die Gastrophiluslarven wurden im Gegenteil meistens als harmlose Parasiten des Pferdes angesehen. Es erklärt sich dies einerseits daraus, daß in der Tat viele Pferde die genannten Parasiten in ihrem Magen beherbergen, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, andererseits weil die nahezu spezifische Giftwirkung auf das Pferd eine Auffindung des Giftes auf experimentellem Wege erschwerte: Dosen des Giftes, die ein Pferd in wenigen Minuten töten, rufen bei den üblichen Versuchstieren, beim Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Maus und Frosch keine sichtbare Wirkung hervor. Da experimentelle Versuche mit dem Extrakte von Gastrophiluslarven am Pferde bisher nicht angestellt waren, lag keine Veranlassung vor, irgendwelche pathologischen Zustände beim Pferde mit einer Intoxikation von seiten der Gastrophiluslarven in Zusammenhang zu bringen.

Und doch hat man schon von jeher das Vorhandensein größerer Mengen von Gastrophiluslarven im Magen der Pferde mit verschiedenen Krankheitszuständen in einen kausalen Zusammenhang gebracht. So beobachtete man Kolikanfälle, allgemeine Verdauungsstörung, ferner in vielen Fällen extreme Anämie, allgemeine wässerige Infiltration des Unterhautzellgewebes, Kräfteverfall usf. Im Jahre 1866 beschreibt ein französicher Autor, Cambron[1]), eine Krankheit bei Pferden, deren Bild klinisch genau der heute als perniziöse Anämie bezeichneten Krankheit in allen Einzelheiten entspricht, und bringt

1) Cambron, Annales vétérin. 1866, S. 455.

sie in Zusammenhang mit den Gastrophiluslarven, von denen er in all diesen Fällen stets eine große Anzahl fand.

In allen Fällen aber wurde, namentlich in der neueren Literatur, der Zusammenhang als rein mechanischer Natur aufgefaßt, etwa so, daß infolge der durch die Gastrophiluslarven bedingten Verengerung des Darmlumens eine verminderte Futteraufnahme und dadurch eine Beeinträchtigung des allgemeinen Nährzustandes bedingt würde.

Daneben vertrat Ries[1]) die Ansicht, daß die Gastrophiluslarven (neben anderen Parasiten) den Erreger der perniziösen Anämie der Pferde beherbergen können und so eventuell eine Verbreitung der genannten Krankheit bewirken, eine Ansicht, die sich bisher nicht beweisen ließ.

Bezüglich der oben nur angedeuteten tierpathologischen Einzelheiten sei auf die ausführlichere Besprechung der zugehörigen Literatur in unserer, an obengenannter veterinärliterarischer Stelle niedergelegten Arbeit hingewiesen. Dagegen sei hier noch der biologisch interessanten Veränderungen Erwähnung getan, die in der Magenwand der Pferde durch die Gastrophiluslarven hervorgerufen werden, namentlich deswegen, weil auf Grund der histologischen Untersuchungen derselben zuerst vermutungsweise auf eine von den Larven abgesonderte, örtlich reizende Substanz geschlossen worden ist. - Gujot[2]) (1901) und Weinberg[3]) (1907) haben diese Veränderungen besonders eingehend untersucht. Letzterer beschreibt die an der Ansatzstelle der Larven sich findende subakute oder chronische Entzündung; er findet dabei häufig eine Endarteriitis oder Endomesarteriitis der kleinen Arterien, zuweilen auch ausgedehnte Ulzerationen, von hohen gewucherten Epithelrändern umgeben. Nach Weinberg sind diese Veränderungen der Magenwand meistens die Folge einer gleichzeitigen Invasion von Bakterien, die durch die Larven inokuliert würden. Petit[4]) (1910), und im gleichen Sinne urteilt Perroncito[5]), will des öfteren Epithelwucherungen mit echtem papillomatösem Aufbau von karzinomartigem Typus gefunden haben. Er stellt die Hypothese auf, »es möchten die Larven ein krebsartiges Gift (virus cancéreux) transportieren und inokulieren«. Es findet sich hier also, wenn auch nur histologisch begründet, zum ersten Male die Vermutung, daß die Gastrophiluslarven eine gewebsschädigende Substanz absondern.

1) Ries, Recueil de méd. vét. 1906, S. 677.
2) Gujot, Arch. de parasitologie 1901, T. 4.
3) Weinberg, Annales de l'inst. Pasteur 1907, T. 21.
4) Petit, Recueil de méd. vét. 1910, T. 57.
5) Perroncito, Fortschritte der Veterinärmedizin 1903, Hft. 1.

Endlich hat Weinberg[1]) (1908) die Gastrophiluslarven auf hämotoxische Substanzen untersucht. Er fand, daß die Eingeweide der Östridenlarven im allgemeinen kein Blut enthalten. Wenn man indessen die Larven einer großen Anzahl von Pferden untersuche, finde man solche, deren Darm ganz von hämolysiertem Blut angefüllt ist. Die Gastrophiluslarven ernähren sich also nach seiner Ansicht vom Blute ihres Wirtes, aber ihr Saugen finde intermittierend statt. Er schließt daraus, sie sezernierten Substanzen, die imstande seien, die Gerinnung des Blutes zu hemmen und die roten Blutkörperchen aufzulösen. Diese Substanzen seien nicht spezifisch und schienen thermostabil zu sein. Es sei sehr wahrscheinlich, daß die Gastrophiluslarven, wenn sie sehr zahlreich wären, durch die dauernden Blutentziehungen bei ihrem Wirte einen gewissen Grad von Anämie hervorrufen könnten.

Material. Vorkommen der Larven.

Das Larvenmaterial, das bei den vorliegenden Versuchen zur Verarbeitung gelangte, etwa 10000 Stück, war zum großen Teil auf dem Schlachthof in Metz[2]) gesammelt, der Rest stammte vom Schlachthof in Straßburg und von mehreren anderen Schlachthöfen Mitteldeutschlands. Die relative Häufigkeit der Gastrophiluslarven bei den Schlachtpferden in Metz entspricht der überaus starken Verbreitung der Larven in Lothringen. Das zahlreiche Vorkommen der Gastrophiluslarven dortselbst erklärt sich außer aus klimatologischen Gründen durch den Umstand, daß in Lothringen eine ausgedehnte Pferdezucht getrieben wird, die Pferde die meiste Zeit auf der Weide verbringen, die Larven also hier günstige Bedingungen zur Fortentwicklung finden. Auch in den von der perniziösen Anämie der Pferde heimgesuchten Departements Frankreichs sind die Gastrophiluslarven überaus häufig. Relative Häufigkeit der Gastrophiluslarven und Vorkommen der perniziösen Anämie gehen Hand in Hand. Genauere Statistiken über das Vorkommen der Larven in Deutschland, namentlich in den Hauptpferdezuchtgebieten, fehlen. Im Elsaß sind Fälle von perniziöser Anämie der Pferde eine Seltenheit. Wir bekamen bisher nur drei innerhalb 4 Jahren zu sehen. Auf etwa 4000 Larven vom Schlachthof in Metz kamen im gleichen Zeitraum nur etwa 100 Stück vom Schlachthof in Straßburg!

---

1) Weinberg, Compt. rend. de soc. biolog. 1908, T. 65.

2) Auch an dieser Stelle danke ich Herrn Schlachthofdirektor Dr. Kuppelmayr in Metz für seine stets bereite Unterstützung durch Übersendung von Larvenmaterial.

Im wesentlichen bestanden die Larvensendungen aus Exemplaren der Spezies Gastrophilus equi, nur zum geringen Teile aus G. haemorrhoidalis, nasalis und pecorum. Unter 4110 Larven aus Metz befanden sich 125 Stück G. haemorrh. Letztere machten somit nur etwa 3% der Gesamtzahl aus. Die übrigen Gastrophilusarten, wie G. nasalis und G. pecorum fanden sich ebenfalls nur in geringer Anzahl. Die Hauptmenge der Larven bestand aus G. equi[1]). Unter den Larven vom Schlachthof in Straßburg fanden sich Exemplare von G. haemorrh. nur äußerst selten, innerhalb zweier Jahre nur etwa 20 Stück. In den früheren Untersuchungen (a. a. O.) hatte sich uns ergeben, daß sich gerade G. haemorrh., die kleinste unter den Gastrophiluslarvenarten, für das Pferd als ganz besonders toxisch erwies.

Es sei hierbei erwähnt, daß sich jetzt im Kriege dieses Zahlenverhältnis völlig geändert hat, Gastrophiluslarven, insbesondere auch G. haemorrh., auf dem Schlachthof in Straßburg bedeutend vermehrt auftreten, im Gegensatz zum Schlachthof in Metz, wo das Vorkommen der Gastrophiluslarven auffallend nachgelassen hat. Selbstverständlich führt sich diese Verschiebung auf die durch den Krieg bedingte enorme Ortsveränderung des gesamten Pferdematerials zurück. Anderenorts soll hierauf noch näher eingegangen werden.

Der erwähnten Häufigkeit der einzelnen Larvenarten entsprechend kamen zu den vorliegenden Versuchen in erster Linie Exemplare von G. equi zur Verarbeitung. Die Verwendung von G. haemorrh. wird stets besonders hervorgehoben[2]).

Die Larven wurden zum großen Teil direkt lebend zur Extraktion und weiteren chemischen Verarbeitung verwendet. Infolge der enormen Lebenszähigkeit bleiben sie an der Luft meist 8—14 Tage und länger am Leben. Zum Teil wurden die Larven mittels Chloroformdämpfen (innerhalb weniger Stunden) abgetötet und teils bei Zimmertemperatur, teils bei 37° getrocknet, um erst später extrahiert zu werden. Ein weiterer Teil endlich wurde lebend bei 37° in Ringerlösung gehalten zwecks Gewinnung und weiterer Verarbeitung der Exkrete der Larven.

B. Eigenschaften und Darstellung des Östrins.

Anfänglich ergaben sich für die chemische Untersuchung der Extrakte der Gastrophiluslarven gewisse technische Schwierigkeiten, die in erster Linie darauf beruhten, daß wegen der ausgesprochenen

1) Herrn Prof. Dr. Döderlein am hiesigen zoologischen Institut der Universität, der mir auch im Verlauf dieser Arbeit wiederholt mit seinem Rat zur Seite stand, spreche ich meinen Dank aus.

2) Bezüglich der interessanten biologischen Verhältnisse der Gastrophiluslarven bzw. Östrusfliegen siehe die frühere Arbeit in diesem Archiv Bd. 76, S. 155. Im übrigen sei auf die der Arbeit beigegebenen Abbildungen verwiesen (Taf. I/II, Fig. 1 und 2).

Spezifizität der Giftwirkung des Östrins, die sich fast ausschließlich auf das Pferd zu beschränken schien, nur dieses Tier zur Prüfung der einzelnen chemischen Fraktionen in Frage kam. Die ungleiche Giftempfindlichkeit der einzelnen Versuchspferde, ferner die schwankende Giftigkeit der einzelnen Larvenextrakte brachte die Notwendigkeit mit sich, jedes neu eingestellte Versuchspferd zunächst auf seine Giftempfindlichkeit zu prüfen und mit steigenden Mengen des Ausgangsmaterials langsam die minimale Wirkungsdosis festzustellen, da naturgemäß nicht mit tödlichen Dosen gearbeitet werden konnte.

Vorgreifend sei aber schon hier erwähnt, daß sich im Laufe der Versuche schließlich herausstellte, daß das 10—20fache der für das Pferd tödlichen Dosis auch beim Kaninchen bei intravenöser Injektion eine typische, ganz analoge Giftwirkung hervorruft (vgl. S. 270f.).

Über die leichte Löslichkeit des Östrins in Wasser und seine Koktostabilität haben wir bereits in unserer früheren Arbeit (vgl. Fußnote S. 254) berichtet. Der wässerige, bei Zimmertemperatur durch Schütteln der (am besten mit Quarzsand) fein verriebenen Larven erhaltene Extrakt stellt eine mehr oder minder trübe, graugelbe bis bräunlich rote, leicht schäumende Lösung von aromatischem Geruch und neutraler Reaktion dar.

Diese Lösung zeigt im wesentlichen folgende Eigenschaften:

Kochen gibt einen mehr oder minder starken Niederschlag.
Biuretreaktion negativ.
Millonsche Reaktion positiv.
Xanthoproteinreaktion positiv.
Reduzierende Wirkung gegenüber Kupfersulfat stark ausgesprochen.
Mit Azeton feinflockiger Niederschlag.
Mit absolutem Alkohol, doppeltes Volumen, feinflockiger Niederschlag.
Mit gesättigter Kochsalzlösung, doppeltes Volumen, kein Niederschlag.
Mit gesättigter Ammonsulfatlösung Niederschlag.
Mit Jodquecksilberkalium Niederschlag.
Mit Jodwismutkalium geringer Niederschlag.
Mit Pikrinsäure geringer Niederschlag.
Mit Phosphorwolframsäure sehr reichlicher, flockiger Niederschlag.
Gerbsäure desgleichen.
Phosphormolybdänsäure desgleichen.
Phosphor nachweisbar.
Schwefel nicht vorhanden.

Prüfung der Löslichkeit des Östrins in 50%igem Alkohol.

18. XI. 1912. Wässeriger Extrakt von 2 Gastrophiluslarven wird mit der gleichen Menge absoluten Alkohols versetzt, das Filtrat zur Trockene gebracht, der Rückstand mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Diese Lösung gelangt zur intravenösen Injektion in Versuchspferd Nr. 21.

Typische Wirkung, Zittern am ganzen Körper, Steigen der Temperatur von 38,0 auf 40,4°[1]), des Pulses von 36 auf 60 pro Minute; Temperatur noch am 20. XI. 40,2°. Das Tier erholt sich nur langsam.

Aus diesem und allen späteren Versuchen folgt, daß das Östrin in 50%igem Alkohol löslich ist.

Prüfung der Löslichkeit des Östrins in Äther.

19. I. 1914. Der Rückstand eines Alkoholextraktes von 5 Gastrophiluslarven wird in der Wärme ausgiebig mit Äther extrahiert, der Rückstand des Äthers mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und dem Versuchspferd Nr. 54 intravenös injiziert. Es tritt keine Reaktion auf.

Diese sowie spätere Versuche zeigen, daß das Östrin in Äther unlöslich ist.

Verhalten des Östrins gegenüber Phosphorwolframsäure.

7. I. 1913. 2 Gastrophiluslarven werden mit 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben, die Aufschwemmung filtriert und durch Kochen nach Ansäuern mit Essigsäure die Eiweißkörper entfernt. Von dieser Lösung gelangt die eine Hälfte (= 1 Gastrophiluslarve) als Kontrollprüfung (auf ihre Wirksamkeit) zur intravenösen Injektion auf Versuchspferd Nr. 36 am 8. I. 1913. Die Lösung erweist sich wirksam. Die andere Hälfte wird mit Phosphorwolframsäure gefällt und filtriert. Der Rückstand wird gewaschen und mit Wasser aufgenommen, darauf Barytwasser im Überschuß hinzugesetzt, Kohlensäure eingeleitet und filtriert. Dieses Filtrat wird mit Natriumkarbonat auf neutrale Reaktion gebracht.

Am 10. I. 1913 gelangt diese dem Phosphorwolframsäure-Niederschlag entsprechende Lösung zur intravenösen Injektion auf Versuchspferd Nr. 36. Es tritt keine Reaktion ein.

Das Filtrat vom Phosphorwolframsäure-Niederschlag wird in der gleichen Weise von der Phosphorwolframsäure befreit und am 11. I. 1913 dem Versuchspferd Nr. 36 intravenös injiziert. Es tritt eine deutliche typische Reaktion ein.

Diese Prüfung des Verhaltens gegenüber Phosphorwolframsäure wird wiederholt. Als Versuchspferd diente Nr. 38. Der Ausgang des Versuches war der gleiche.

Es folgt daraus, daß das Östrin durch Phosphorwolframsäure nicht gefällt wird.

Verhalten des Östrins gegenüber höheren Konzentrationen von Alkohol.

Am 10. I. 1914 werden 10 Larven, sorgfältig in Wasser verrieben, filtriert, darauf die Lösung mit dem gleichen Volumen 90%igen Alkohols

1) Normale Temperatur beim Pferde: bis 38,5°, Puls normalerweise: 36 pro Minute.

versetzt und etwa $^1/_4$ Stunde gekocht. Das Filtrat wird zur Trockene gebracht und in 200 ccm Wasser aufgenommen. Zunächst wird die Wirkung dieser Ausgangslösung geprüft. Hierzu dient Versuchspferd Nr. 54. Dies Tier erhält am 11. I. 1914 intravenös 5 ccm der Lösung, 0,25 Gastrophiluslarve[1]) entsprechend; keine Wirkung; nach einer $^1/_2$ Stunde weitere 0,5 Larven intravenös; ebenfalls keine Wirkung. Das gleiche Tier erhält am nächsten Tage vormittags 20 ccm der obigen Lösung = 1,0 Larven intravenös, wiederum keine Wirkung, um 2,00 Uhr p. m. intravenös noch 15 ccm derselben Lösung (= 0,75 Larven), um 2,30 Uhr beginnt das Tier am ganzen Körper heftig zu zittern, knickt wiederholt in den Hinterbeinen ein, wird äußerst unruhig. Um 2,45 Uhr Höhepunkt der Wirkung: Tier kann sich vor Zittern und allgemeiner Schwäche kaum mehr auf den Beinen halten, Puls 60 pro Minute. Tier scheint ernstlich gefährdet. Langsame Besserung. Um 4,00 Uhr zittert Tier nicht mehr. 4,30 Uhr: Temperatur 39,0°. Puls 48 pro Minute. Um 11,00 Uhr p. m. Temperatur 37,8°, Puls 42.

Es hatten sich offenbar die Dose vom Nachmittag und die vom Vormittag in ihrer Wirkung summiert. Die Reaktion ist also nach intravenöser Injektion des Extrakts von $1^3/_4$ Larve eingetreten. Gleichzeitig ergibt sich aus diesem Versuche, daß durch $^1/_4$ stündiges Kochen in 50%iger alkoholischer Lösung das Östrin seine Wirksamkeit nicht verliert.

Der Rest der obigen Stammlösung wurde zunächst auf ganz geringes Volumen eingedampft und dann mit der 4fachen Menge absoluten Alkohols versetzt, der Niederschlag mit absolutem Alkohol geswaschen, dann in 150 ccm Wasser aufgenommen und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde bei 50° zur Trockene gebracht und in 150 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und ebenfalls nochmals filtriert.

Zur Prüfung auf die Wirksamkeit von Filtrat und Rückstand diente wieder Versuchspferd Nr 54, bei dem die Reaktion vom 12. I. 1914 vollkommen abgeklungen war.

Am 14. I. 1914 Prüfung des Filtrats (in 80%igem Alkohol löslicher Teil).

2,15 Uhr intravenös 20 ccm = 1,0 Larve, keine Reaktion.
3,00 » » 10 » = 0,5 » » »
3,55 » » 10 » = 0,5 » » »

Es erwies sich das Filtrat unwirksam.

Am 15. I. 1914 Prüfung der Fällung (in 80%igem Alkohol unlöslicher Larventeil).

2,25 Uhr intravenös 20 ccm = 1,0 Larve.

2,45 Uhr Tier wird von einer plötzlichen Schwäche auf der Hinterhand befallen, knickt öfters im Kreuz ein, zittert am ganzen Körper. Beim Gehen Taumeln, Gefahr des Umstürzens. Langsames Abklingen der Reaktion.

Daraus folgt, daß das Östrin aus seiner wässerigen Lösung durch die 4fache Menge absoluten Alkohols, d. h. in einer 80%igen Al-

1) Der Kürze halber wurde im folgenden die jeweilige, a Larven entsprechende Extraktmenge als = »a Larven« bezeichnet.

koholkonzentration, gefällt wird. Das Östrin ist also in 50%igem Alkohol löslich, in 80%igem Alkohol unlöslich. Weiter folgt aus dem letzten Versuch, daß durch $^1/_4$ stündiges Kochen in 50%igem Alkohol die Giftigkeit des Östrins nicht herabgesetzt wird.

Verhalten des Östrins gegenüber Azeton.

Als Ausgangsmaterial diente eine durch wiederholtes Fällen mit absolutem Alkohol erhaltene Östrinlösung. Zusatz der 4fachen Menge frisch destillierten Azetons gab einen Niederschlag, derselbe wurde nach vorausgegangenem Waschen mit reinem Azeton in wässerige Lösung gebracht, das Filtrat eingedampft und ebenfalls in Wasser aufgelöst.

Der erste Versuch an Versuchspferd Nr. 55 verlief völlig negativ: Das Tier erhält am 21. I. 1914 intravenös vom Azetonfiltrat so viel, als 2 Larven entspricht, ohne zu reagieren. Am 22. I. 1914 intravenöse Injektion vom Azetonniederschlag, entsprechend 1,5 Larven, auf das gleiche Versuchspferd; abermals keine Reaktion.

Der Versuch wird wiederholt mit einem bisher nicht vorbehandelten Versuchspferd Nr 56.

Am 23. I. 1914 intravenös Azetonfällung, entsprechend 2 Larven. Nach wenigen Minuten setzt eine sehr starke Reaktion ein: starkes Zittern am ganzen Körper, wiederholtes Einknicken der hinteren Extremitäten, wiederholte Defäkationen, Konjunktiven der Augen hochrot, Puls 70 pro Minute. (Mit 50 ccm Immunserum wird die Wirkung in wenigen Minuten kupiert.)

Das gleiche Versuchspferd erhält am übernächsten Tage von dem durch Azeton nicht gefällten Teile so viel, als 2 Larven entspricht. Nach 30 Minuten starke Reaktion, Zittern, Dyspnoe, Fieber usw. Es erweisen sich also beide Fraktionen wirksam.

Es folgt aus diesen Versuchen, und wurde durch spätere Versuche bestätigt, daß das Östrin durch Azeton nur unvollkommen gefällt wird. Es läßt sich auch durch wiederholtes Fällen mit absolutem Azeton keine quantitative Fällung des Östrins erzielen.

Läßt man eine durch wiederholtes Fällen mit absolutem Alkohol gewonnene Östrinlösung mehrere Tage im Kühlraum stehen, so scheidet sich an der Oberfläche und auch auf dem Boden der Lösung ein membranartiger Niederschlag ab (mikroskopisch keine Bakterien). Dieser häutchenförmige Niederschlag wurde mittels Platinnetz von der Lösung getrennt und mit Wasser gewaschen. Er erwies sich beim Verbrennen als eiweißhaltig, war in verdünnter Salzsäure unlöslich, desgleichen in Kalilauge. Er wurde mehrere Stunden hindurch mit Wasser geschüttelt, es resultierte eine kolloidale Lösung, die sich beim Tierversuch als unwirksam erwies. Die vom genannten Niederschlag befreite Lösung wies im Tierversuch keinerlei Verminderung ihrer Giftwirkung auf.

Die Lösung der durch mehrfaches Fällen mit absolutem Alkohol erhaltenen Niederschläge (vgl. oben) gibt die obengenannten Fällungen der wässerigen Ausgangsextrakte (vgl. S. 259) nur noch zum

geringen Teile. Es findet keine Fällung mit Jodwismutkalium, Jodjodkalium, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Uranylazetat statt, auch nicht mit Kupfersulfat, Kupferazetat, Eisenchlorid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat. Dagegen ergeben sich mehr oder minder reichliche Niederschläge mit:

Quecksilberazetat, Merkuronitrat, Merkurinitrat, neutralem, namentlich basischem Bleiazetat.

Die genannte Lösung reduziert übrigens Kupfersulfatlösung nicht mehr, reduziert dagegen nach 3 Minuten langem Kochen mit Salzsäure Fehlingsche Lösung. Die Molischsche Reaktion ist stark positiv.

Fällung des Östrins durch Schwermetalle.

1. Durch Bleisalze.

Es sollte zunächst geprüft werden, ob eine Fällung des Östrins durch basisches Bleiazetat stattfindet.

Zuvor war die Feststellung nötig, ob durch Schwefelwasserstoff, der zur Entfernung des Bleis dienen sollte, das Östrin in seiner Wirksamkeit beeinträchtigt wird.

In die Extraktlösung von 2,5 Larven wird 1 Stunde lang Schwefelwasserstoff geleitet, darauf durch einen kräftigen Kohlensäurestrom wieder entfernt. Diese Lösung wird Versuchspferd Nr. 67 intravenös verabreicht. Nach 2 Stunden typische Reaktion.

Durch Schwefelwasserstoff wird also die Giftwirkung des Östrins nicht wesentlich beeinträchtigt.

Bei dieser Gelegenheit wurde auch die Einwirkung von Schwefelsäure auf Östrinlösung untersucht (1 ccm 25%ige Schwefelsäure auf 100 ccm Extraktlösung, 1 Stunde lange Einwirkung bei Zimmertemperatur, darauf Neutralisierung mit Natronlauge). Es wurde wiederum dem Versuchspferd Nr. 67 am 14. V. 1914 die so behandelte Lösung, 2 Larven entsprechend, intravenös verabreicht: typische Reaktion. Der Versuch wurde wiederholt mit Versuchspferd Nr. 65 am 3. VI. 1914 mit einer Lösung von $1^1/_2$ Gastrophiluslarvenextrakt, der in der gleichen Weise der Wirkung verdünnter Schwefelsäure ausgesetzt war. Auch in diesem Fall trat die toxische Wirkung des Östrins zutage. Die gleiche Lösung, und zwar das gleiche Quantum, wurde zu gleicher Zeit Versuchspferd Nr. 68 intravenös injiziert, rief hier jedoch keine Spur von Wirkung hervor, eins der vielen Beispiele, wie äußerst verschieden sich die einzelnen Pferde dem Östrin gegenüber empfindlich erweisen (vgl. unten S. 264 und 266).

Es erweist sich das Östrin demnach auch gegenüber geringer Konzentration von Schwefelsäure resistent.

Dennoch verursachten die nun folgenden Tierversuche mit Bleifällung und Bleifiltrat große Schwierigkeiten, in erster Linie wieder durch die oben erwähnte stark verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Pferde gegenüber subletalen Dosen von Östrin bedingt. Die Versuche mit Bleifällung erstreckten sich auf die Versuchspferde Nr. 65, 66, 67, 68, 69

und 73. Von diesen Tieren erwies sich Versuchspferd Nr. 66 als ganz unbrauchbar für unsere Versuche. Ebenso wie Versuchspferd Nr. 68 (vgl. oben), zeigte es sich Östrinlösungen von bekanntem Giftgehalt gegenüber äußerst resistent. Es möge dies aus folgendem Parallelversuch hervorgehen.

Versuchspferd Nr. 68 und 66 erhalten am 27. V. 1914 intravenös ersteres 2 Larven (absolute Alkoholfällung) letzteres 4 Larven von derselben Lösung. Tier Nr. 68 reagiert so stark, daß der Exitus droht, Tier Nr. 66 reagiert trotz der doppelten injizierten Menge überhaupt nicht. Aus diesem Grunde durften zunächst negative Ausfälle der Versuche nicht als beweiskräftig bei der Beurteilung angesehen werden. Es würde zu weit führen, die einzelnen Versuche, namentlich die negativ ausgefallenen, anzuführen. Bei den Versuchspferden Nr. 65, 67, 68, 69 und 73 ließ sich in übereinstimmender Weise feststellen, daß das Östrin durch Bleisalze gefällt wird. Die Entfernung des Bleis geschah dabei teils mit Schwefelwasserstoff, teils mit Schwefelsäure. Die Lösungen, die injiziert wurden, waren neutralisiert.

Beispiele: Versuchspferd Nr. 65 erhält am 19. VI. 1914 intravenös dem Bleiniederschlag entsprechend 2 Larven. Nach 40 Minuten tritt eine sehr schwere Reaktion ein. Das Tier schwankt, zittert am ganzen Körper, knickt wiederholt in den Hinterbeinen ein, die Temperatur steigt auf 40,1°, der Puls auf 60 pro Minute. Die Reaktion klingt nur langsam ab.

Versuchspferd Nr. 67 erhält am 22. V. 1914 intravenös die bleifällbaren Substanzen, entsprechend 2 Larven. Nach 20 Minuten wird das Tier sehr unruhig, der Puls steigt auf 52 pro Minute, nach weiteren 5 Minuten beginnt es in den hinteren Extremitäten zu zittern und des öfteren einzuknicken. Nach 1 Stunde ist die Reaktion abgeklungen.

Zu gleicher Zeit erhält Versuchspferd Nr. 68 die gleiche Menge derselben Lösung intravenös, das Tier reagiert noch wesentlich stärker als Tier Nr. 67.

Ebenfalls typisch war die Reaktion bei Versuchspferd Nr. 69. Am 8. VI. 1914 Prüfung der Empfindlichkeit des Pferdes: 2 Larven (absolute Alkoholfällung) rufen eine typische, nach 60 Minuten einsetzende, 5 Stunden andauernde Reaktion hervor.

Am 9. VI. 1914 intravenöse Injektion vom Filtrat des Bleiniederschlags, entsprechend 2 Larven, keine Reaktion (auch bei Versuchspferd Nr. 68 mit dem gleichen Material keine Reaktion).

Am 10. VI. 1914 intravenöse Injektion der gleichen Lösung, doppelte Menge, entspräche 4 Larven, keine Reaktion (auch bei Versuchspferd Nr. 68 mit gleichem Material keine Reaktion).

Am 11. VI. 1914 intravenöse Injektion der zugehörigen Bleifällung, entsprechend einer Menge von $1^1/_2$ Larven. Nach 20 Minuten heftig einsetzende Reaktion, zahlreiche, zuletzt flüssige Defäkationen, Zittern am ganzen Körper, Schwanken. Puls steigt rasch auf 95 pro Minute, Temperatur von 38,3 auf 40,2°. Stark beschleunigte Atmung, 40 pro Minute. Noch am Abend Puls 72, Respiration 36 pro Minute. Noch am nächsten Tage Puls 80, Respiration 36 pro Minute, Temperatur 38,6°. Tier zittert immer noch leicht, schwankt stark beim Gehen, es erhält subkutan 60 ccm Immunserum und 40 g Ol. camph. forte. Abends Tier ruhiger, Temperatur

wieder 40,0°, Puls 60, Respiration 36 pro Minute. Am nächsten Tage 6,00 Uhr a. m. Temperatur 39,7°, Puls 60, Respiration 36 pro Minute, nachmittags Temperatur 39,8°.

Am 14. VI. 1914 6,00 Uhr a. m. Temperatur 38,5°, Puls 64 pro Minute. Im Blutausstrich keine eosinophilen Zellen. Abends Temperatur 39,1°. Tier frißt immer noch nicht, die Konjunktiven sind gelblich verwaschen.

Am 15. VI. 1914 6,00 Uhr a. m. Temperatur 39,1°, Puls 56, Respiration 24 pro Minute.

In den folgenden 8 Tagen bleibt die Pulszahl noch gesteigert, das Tier erholt sich im übrigen wieder.

Die Reaktion war in diesem Falle besonders typisch und anhaltend. Auffallend war das völlige Fehlen der eosinophilen Zellen auf der Höhe der Reaktion.

Auch bei Versuchspferd Nr. 73 erwies sich am 4. VII. 1914 eine Bleifällung entsprechend 3 Larven äußerst wirksam. Es traten starkes Zittern, Einknicken im Kreuz, Unruhe, Defäkationen usw. ein. Der Puls stieg von 36 auf 60 pro Minute, die Temperatur von 37,9 auf 39,9°. Die Konjunktiven waren hochrot injiziert. Am folgenden Tage noch deutliche Pulsbeschleunigung (44 pro Minute).

Auch in diesem Falle typische Reaktion nach Injektion der bleigefällten Substanzen. Als Ausgangsmaterial für diese Bleifällung waren in 50%igem Alkohol gekochte Larven zur Verwendung gekommen.

Versuche mit dem Filtrate der Bleifällung am selben Versuchstiere (am 7. VII. und 8. VII. 1914) blieben auch in diesem Falle ohne Reaktion.

Übereinstimmend ergeben die genannten Versuche, daß das Östrin quantitativ durch basisches Bleiazetat gefällt wird.

2. Durch Quecksilbersalze.

Oben wurde bereits erwähnt, daß die durch wiederholtes Fällen mit absolutem Alkohol gewonnene Östrinlösung mit Quecksilberazetat einen reichlichen Niederschlag gibt. Es sollte festgestellt werden, ob das Östrin mit diesem Niederschlag ausgefällt wird.

An dieser Stelle sei hervorgehoben, daß sich im Laufe der Versuche, auf besondere Anregung von Herrn Prof. Hofmeister, herausstellte, daß unter Verwendung von durch wiederholte Alkoholfällung gewonnenem eiweißfreien Material mit einer für das Pferd vielfach tödlichen Dosis die Östrinwirkung auch beim Kaninchen hervorgerufen werden kann. Während der Extrakt von 4—5, zuweilen jedoch auch schon von $^1/_2$ Larve, den Tod eines Pferdes herbeiführt, verursacht, wie wir an anderer Stelle gezeigt haben, die gleiche Menge beim Kaninchen (ebenfalls bei intravenöser Einverleibung) keinerlei sichtbare Wirkung. Es ist dieser Unterschied aber, wie sich später herausstellte, kein absoluter sondern nur ein quantitativer. Extraktmengen von 10—15 Larven und mehr lösen auch beim Kaninchen eine ganz be-

stimmte, der Giftwirkung beim Pferd nahezu entsprechende, unter Umständen tödliche Reaktion aus. Es soll im pharmakologischen Teile dieser Arbeit spezieller auf diese Giftwirkung beim Kaninchen eingegangen werden. Hier sei sie nur deswegen erwähnt, weil unsere Versuche, insbesondere die analytischen, durch die Auffindung dieser Tatsache in eine gewisse Unabhängigkeit vom Pferde als dem bisher einzig in Betracht kommenden Versuchstiere gebracht worden sind. Speziell die Frage der Fällbarkeit des Östrins durch Quecksilber wurde am Kaninchen gelöst.

Eine 10 Monate unter Toluol im Dunkeln aufbewahrte Östrinlösung (Fällung in 80%igem Alkohol, in Wasser gelöst) wurde mit Quecksilberazetat gefällt, das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff, der Schwefelwasserstoff durch Erhitzen entfernt.

Kaninchen a (700 g Gewicht) erhält am 12. VI. 1915 intravenös quecksilbergefällte Substanz, entsprechend 50 Larven. Es tritt nach 65 Minuten eine typische schwere Reaktion auf, wie sie des Näheren weiter unten beschrieben wird. Das Tier erholt sich wieder.

Kaninchen b (700 g Gewicht) erhält das zugehörige Quecksilberfiltrat, es zeigt keine Spur von Wirkung.

Dieser Versuch wird mit dem gleichen Material und mit den gleichen Tieren (a und b) in umgekehrter Verteilung wiederholt.

Kaninchen a erhält diesmal das Quecksilberfiltrat, entsprechend 60(!) Larven, es zeigt keine Reaktion.

Kaninchen b erhält den zugehörigen Quecksilberniederschlag: nach 40 Minuten heftig einsetzende Reaktion, schwere Dyspnoe, Defäkationen, Ataxie, in der darauf folgenden Nacht Exitus. (Die Sektion des Tieres ergab etwa zehn punktförmige Blutungen im unteren Teile des Colon descendens, sonst ohne Besonderheiten.)

Aus diesem Versuche geht hervor, daß das Östrin ebenso wie durch Bleisalze auch durch Quecksilbersalze (im vorliegenden Falle Quecksilberazetat) quantitativ ausgefällt wird.

Dialysierbarkeit des Östrins.

Die Dialysierbarkeit des Östrins wurde außer in Versuchen am Kaninchen auch am Pferde geprüft. Zur Dialyse wurden ausschließlich Schilfschläuche verwendet. Auch hier verliefen wieder aus den oben genannten Versuchsschwierigkeiten mehrere Versuche negativ. Es ergab sich jedoch, daß das Östrin nicht dialysiert.

Am 27. VII. 1914.

Versuchspferd	Nr. 73	erhalten je gleiche Menge	Nr. 73	reagiert	stark,
»	» 74	Dialysierrückstand (5 Tage	» 74	»	»
»	» 75	dialysiert)	» 75	»	nicht.

Auch in diesem Parallelversuch zeigt sich wieder die verschiedene Giftempfindlichkeit der einzelnen Pferde.

Vier Versuche mit Dialysaten an Versuchspferd Nr. 71 und 73 ergaben keine Reaktion.

Das Dialysat von 120 Larven (Alkoholfällung, in Wasser gelöst) wurde am 24. VII. 1914, Kaninchen Nr. 285 (braun, 1140 g Gewicht) intravenös injiziert. Es trat keine sichtbare Reaktion ein.

In einem weiteren Dialysierversuch mit 20 Larven (Alkoholfällung, in Wasser gelöst) wurde der innerhalb 6 Tagen nicht dialysierte Rückstand Kaninchen Nr. 286 (weiß, 1380 g Gewicht) intravenös injiziert; sehr starke typische Wirkung (vgl. Figur S. 271).

Darstellung des Östrins.

Der Gang der Darstellung des Östrins auf Grund der oben ermittelten Eigenschaften gestaltet sich im wesentlichen folgendermaßen: Die Larven werden mittels Quarzsand sorgfältig im Mörser in 50%igem Alkohol verrieben und damit mehrere Stunden hindurch entweder bei Zimmertemperatur geschüttelt oder mittels Rückflußkühler unter Kochen extrahiert. Dieser nach dem Filtrieren dunkel rotbraun gefärbte, kolloidal scheinende Extraxt wird vorsichtig durch Erwärmen zur Trockene gebracht; der Rückstand mit destilliertem Wasser aufgenommen, mehrere Stunden geschüttelt, die klare wässerige Lösung erneut eingeengt und mit der vierfachen Menge absoluten Alkohols versetzt; der sich mehr oder minder rasch bildende Niederschlag, der das Östrin nahezu quantitativ enthält und sich in den nächsten 24 Stunden zu Boden absetzt, wird durch wiederholtes Waschen (am besten mittels Zentrifuge) mit 80%igem Alkohol, darauf mit absolutem Alkohol und mit Äther gereinigt, dann in wenig destilliertem Wasser aufgelöst, die Fällung mit Alkohol noch 1—2mal wiederholt und der Niederschlag abermals sorgfältig gewaschen. Ein Kontrollversuch am Kaninchen ergibt die toxische Wirksamkeit dieser Lösung. Hierauf wird die Lösung zunächst mit basischem Bleiazetat gefällt, der Niederschlag, der das Östrin enthält, mit Wasser sorgfältig gewaschen, das Blei durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Suspension als Sulfid gefällt und durch Filtrieren entfernt, ein Überschuß von Schwefelwasserstoff durch vorsichtiges Erhitzen beseitigt und die schwachsaure Reaktion der Lösung mittels Natronlauge neutralisiert. Es resultiert eine schwach gelblich gefärbte Lösung von kolloidaler Natur, die beim Schütteln deutlich schäumt und sich im Tierversuch als wirksam erweist. Diese Lösung wird hierauf in analoger Weise mit Quecksilberazetat gefällt. Der Quecksilberniederschlag, der wiederum das Östrin enthält, wird ebenfalls durch Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit, die Lösung zum Schluß neutralisiert. Auch diese wässerige

Lösung erweist sich im Tierversuch als wirksam. Endlich wird nochmals in gleicher Weise wie oben mit der vierfachen Menge Alkohol gefällt, der grauweißliche Niederschlag in 50%igem Alkohol gelöst und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt. Nach etwa 48 Stunden setzt sich ein feiner weißlicher Niederschlag ab, der nach der Lösung in Wasser der Dialyse im Schilfschlauch unterzogen wird. Die auf diesem Wege gewonnene Giftsubstanz wurde im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Bei den mit dieser Substanz angestellten Mikroanalysen (Dr. Lieb, Graz) ergab sich ein unerwartet hoher Aschengehalt (79,31%), daneben 8,31% C, 1,27% H und 0,98% N. Das Verhältnis C : H : N wäre demnach etwa 10 : 18 : 1. Einen Schluß auf die chemische Natur der Substanz erlauben diese Zahlen nicht. Eine nochmalige Darstellung und weitere Reinigung war aus Mangel an Material nicht durchzuführen.

In unserer früheren Arbeit konnte bereits der Nachweis geführt werden, daß die von den lebenden Larven ausgeschiedenen Exkrete eine analog toxische Wirkung auf das Pferd ausüben wie die Extrakte der Larven selbst. Es wurde hieraus geschlossen, daß das Östrin von den Larven ausgeschieden wird. Bewahrt man Larven lebend in Wasser oder Salzlösung bei Brutschranktemperatur auf, so trübt sich nach mehreren Stunden die Lösung und erweist sich in höherer Konzentration nicht nur für das Pferd, sondern auch wie die Larvenextrakte selbst für das Kaninchen toxisch.

Die chemische Untersuchung der Exkretlösung an der Hand der oben gewonnenen Resultate ergab, daß das Gift der Exkrete nach seinen Eigenschaften (Fällbarkeit durch Alkohol, Blei, Quecksilber, Kolloidnatur) mit dem Östrin der Larvenextrakte identisch ist.

C. Toxische Wirkung des Östrins.

I. Auf das Pferd.

Bezüglich der Wirkung des Östrins auf das Pferd sei an dieser Stelle nur in Kürze zusammengefaßt, was sich im einzelnen in unserer oben zitierten Arbeit (vgl. S. 254) dargestellt findet. Zahlreiche inzwischen angestellte Versuche haben ergeben, daß die Wirkung der bei der Darstellung des Östrins gewonnenen Schlußfraktion im wesentlichen die gleiche ist, wie mit den nativen Larvenextrakten, daß die in obiger Arbeit beschriebenen Vorgänge bei der akuten tödlichen Vergiftung mit Larvenextrakt einer Östrinvergiftung entsprechen.

In allen Fällen nahm die Vergiftung bei letalem Ausgang nach intravenöser Einverleibung des Giftes im wesentlichen folgenden Verlauf:

Pulsbeschleunigung, allgemeine Unruhe, wiederholte Defäkationen, Zittern am ganzen Körper, Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, Schweißausbruch, Fließen von Speichel und Nasenschleim, hochgradige Injektion der Augenbindehäute, Augentränen, schwere Dyspnoe, Lähmung der hinteren Extremitäten, Nachlassen der inzwischen hochgradig frequenten Herztätigkeit, Dyspnoe, Atemstillstand, zuweilen vereinzelte Konvulsionen des ganzen Körpers, Exitus.

Der ganze Vorgang der tödlichen Vergiftung kann sich bei stärkerer Dosis (z. B. entsprechend 4 Larven) innerhalb weniger (10 bis 15 Minuten) abspielen, und zwar in diesem Fall im nahezu direkten, zeitlichen Anschluß an die Injektion. Bei kleineren, aber doch noch tödlichen Dosen ist der Verlauf meist derart, daß das Pferd zunächst $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden völlig reaktionslos bleibt, dann plötzlich wiederholt mit den Hinterbeinen einknickt, unruhig wird, am ganzen Körper zittert usw. wie oben. Diese »Inkubation« betrug in einem Falle (Versuchspferd Nr. 10) 24 Stunden. Nach dieser Zeit sank es infolge einer Lähmung der hinteren Extremitäten zu Boden und verendete nach weiteren 24 Stunden unter schwerer Dyspnoe (vgl. a. a. O., S. 158).

Von der tödlichen bis zur schwachen, nur durch leichtes Zittern des Körpers, Pulsbeschleunigung angedeuteten Wirkung ließen sich die verschiedensten Übergänge beobachten, vgl. die Protokolle der obigen Giftanalyse. Die mittelgradige, vorübergehende Wirkung trat stets erst etwa 1—2 Stunden nach der intravenösen Injektion auf, begann meist mit Zittern der hinteren Extremitäten, eventuell wiederholtem Schwanken und Einknicken im Kreuz bzw. in den Hinterbeinen, Puls- und Atembeschleunigung, stärkerer Unruhe, Rötung der Konjunktiven, wiederholten Defäkationen.

Die individuelle Verschiedenheit in der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Pferde auf die gleiche Giftmenge war überaus groß. Es wurden wiederholt zwei bzw. drei Pferde mit der gleichen Menge des gleichen Injektionsmaterials injiziert (vgl. oben S. 264 und 266), mit durchweg verschiedenem Erfolge. Am deutlichsten war dies beim Analysenversuch mit Versuchspferd Nr. 66 und 68. Tier Nr. 68 reagierte so stark, daß der Exitus drohte; Tier Nr. 66 reagierte trotz der doppelten Injektionsmenge überhaupt nicht.

Was sich ferner in der früheren Arbeit für die Wirkung der Larvenextrakt-Injektionen auf die Körpertemperatur der Pferde nachweisen ließ (vgl. a. a. O., S. 162 f.), gilt im speziellen für die Wirkung des Östrins. Fast jede mit äußerer Reaktion einhergehende Östrininjektion bewirkt beim Pferd einen mehr oder minder hohen Temperaturanstieg, der 2—3 Tage dauert, unter Umständen nach mehreren Tagen abermals »spontan« auftreten kann.

Endlich gilt auch das früher für die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach akuter Gastrophiluslarven-Vergiftung Gesagte in der gleichen Weise für die histologischen Veränderungen nach dem akuten Östrintode beim Pferde:

Hochgradige Hämorrhagien auf sämtlichen Schleimhäuten, vor allem des Magen- und Darmtraktus, Hyperämie aller Organe, Milzschwellung. Hämorrhagien auf Endo- und Perikard, Nierenblutungen. Blut ungeronnen, teerfarben. Mikroskopisch in der Leber und Milz mehr oder minder starke Parenchymschädigung und Blutungen. Histologische Untersuchungen des Zentralnervensystems stehen noch aus.

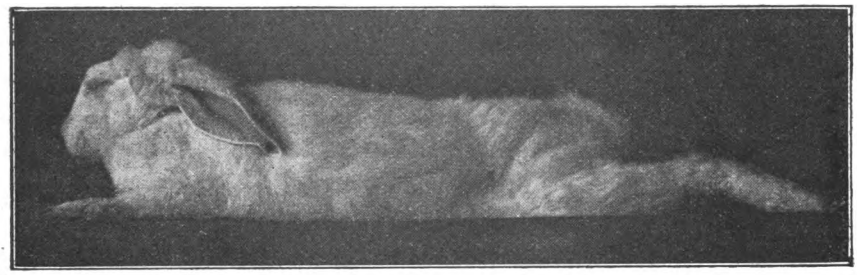
Zu einem neuen Bilde führte längere Zeit hindurch erfolgte Verabreichung subletaler Dosen von Gastrophiluslarven-Extrakten: Die Einwirkung auf das Blut steht hier im Vordergrunde, es entwickelt sich die an genannter Stelle beschriebene schwere Anämie. Die Frage, ob diese hämotoxische Wirkung durch das Östrin oder durch andere in den Extrakten enthaltene Stoffe ausgelöst wird, kommt in einem anderen Teile dieser Arbeit zur Besprechung. Hier sei noch kurz erwähnt, daß die sowohl im Verlauf der experimentellen als auch der in natura beobachteten perniziösen Anämie der Pferde, vor allem die im Endstadium einsetzenden Lähmungserscheinungen in den hinteren Extremitäten, lebhaft an die oben bei der akuten Östrinwirkung auftretenden Paresen erinnern.

II. Auf das Kaninchen.

Schon oben wurde erwähnt, daß die anfangs vermutete ausschließliche Giftigkeit des Östrins für Pferd und Esel nur eine relative Spezifizität darstellt. Aus dem Umstande, daß der Extrakt von 4 Larven auf der einen Seite ein Pferd tötet, auf der anderen Seite beim Kaninchen nach intravenöser Injektion keine äußerlich wahrnehmbare Reaktion auslöst (vgl. a. a. O. S. 157), auch Hunde, Meerschweinchen, Mäuse, Geflügel, Frosch sich ähnlich refraktär verhalten, wurde eine ausschließlich die Equiden treffende spezifische Giftwirkung angenommen. Es stellte sich später heraus, daß es gelingt, mit höheren Giftdosen auch beim Kaninchen eine analoge Giftwirkung hervorzurufen.

Injiziert man einem Kaninchen den Extrakt von 10—20 Larven oder besser die entsprechende Menge Östrin in die Ohrvene, so stellen sich nach 30—60 Minuten zuerst Veränderungen in der Respiration ein, diese wird weniger frequent und erfolgt zeitweise auffallend tief und stoßweise. Das Tier wird gleichzeitig unruhig, springt im Käfig herum, häufig aber fehlt dieses Stadium der Exzitation, und es stellt

sich bald eine deutliche, allgemeine Mattigkeit ein. Das Tier liegt mit aufgestütztem Kopf da, die Fortbewegung scheint erschwert, die hinteren Extremitäten werden mühsam angezogen. Das Tier verharrt schließlich mit den hinteren Extremitäten, später auch mit den vorderen in jeder ihm angewiesenen Zwangslage. Diese Lähmungserscheinungen greifen dann auf den ganzen Körper über, das Tier liegt mit mehr oder minder gespreizten Vorderbeinen und zur Seite geneigtem Kopf flach auf dem Bauche ruhig da, die Atmung erfolgt dabei entweder beschleunigt und mühsam oder aber dauernd langsam und vertieft (vgl. Figur). Häufige, bald flüssig werdende Defäkationen. Später sinkt das Tier ganz auf die Seite und liegt mit nach hinten überstrecktem Kopfe auf seiner Unterlage. Sensibilitätsstörungen lassen sich nicht nachweisen. Sehr ausgesprochen ist in diesem Stadium immer die völlige Erschlaffung, das Sinken des Tonus



Figur.

der gesamten Rumpfmuskulatur. Häufig treten gegen Ende von Zeit zu Zeit klonische Krämpfe in den Beinen auf, eventuell unterbrochen von heftigen Kontraktionen der Antagonisten unter extremem Opisthotonus. Der Zustand der allgemeinen Parese kann 20—30 Minuten andauern, das Tier ist dabei unfähig, sich auf den Beinen zu halten. Sensible Reize werden am ganzen Körper empfunden. Gegen Ende wird die Atmung immer langsamer, eventuell etwa vier Respirationen pro Minute, und oberflächlicher, und unter erneuten klonischen Krämpfen tritt völliger Atemstillstand ein. Nach Eintritt des Respirationsstillstandes schlägt das Herz noch einige Zeit, eventuell noch 2 Minuten lang weiter. Die Krämpfe vor dem Exitus können ganz fehlen oder nur angedeutet sein. In vereinzelten Fällen wiesen die flüssigen Defäkationen kurz vor dem Exitus Blutbeimengungen auf. In einzelnen Fällen kam es zu einer terminalen Hämoglobinurie.

Während der Verlauf der akuten Östrinvergiftung beim Kaninchen im wesentlichen mit dem beim Pferde übereinstimmt, bietet das Sek-

tionsbild des östrinvergifteten Kaninchens bei weitem nicht die hochgradigen allgemeinen Hämorrhagien wie sie oben beim Pferde beschrieben wurden. In etwa 10 Fällen fanden sich im Verlaufe des Intestinaltraktus stecknadelkopf- bis pfenniggroße Blutungen, meist im Verlauf des oberen Dünndarms und des Dickdarmes, speziell des Blinddarmes, zuweilen auf der Serosa des Magens, der Harnblase, auf der Oberfläche der Nieren, der Thymus, selten auch auf dem Endokard, stets jedoch nur in geringem Umfange. In etwa 5 Fällen fehlten derartige Blutungen völlig! Mikroskopisch fand sich eine mehr oder minder ausgesprochene Parenchymschädigung der Leber, einhergehend mit hochgradiger Überfüllung der Blutkapillaren, des weiteren Parenchymschädigung und Hyperämie der Milz und der Nieren. Untersuchungen des Zentralnervensystems stehen noch aus.

In welcher Weise wiederholt verabreichte subletale Dosen von wässerigen Larvenextrakten einerseits, von Östrin andererseits beim Kaninchen wirken, wird ebenfalls in einem anderen Teile der Arbeit (vgl. S. 294) ausführlich beschrieben werden.

Anhang.

Die blutdrucksenkende Wirkung der Larvenextrakte.

Mehrere an Kaninchen vorgenommene Blutdruckversuche ergaben eine bedeutende blutdrucksenkende Wirkung der wässerigen Larvenextrakte. Es lag daher nahe, festzustellen, ob letztere dem Östrin oder anderen Substanzen zuzuschreiben ist.

Zusammengefaßt ergab sich hierbei folgendes:

Die blutdrucksenkende Substanz zeigt die folgenden Eigenschaften:

Sie ist löslich in Wasser, 50- und 80%igem Alkokol, unlöslich in absolutem Alkohol, Methylalkohol und Cloroform.

Das bei der obengenannten Fällung des Östrins in 80%igem Alkohol erhaltene Filtrat wirkt blutdrucksenkend; die Fällung, die das Östrin enthält, bewirkt keine Blutdrucksenkung. Auch die durch Blei- und Quecksilber-Salzfällung erhaltene Östrinfraktion bewirkt keine Blutdrucksenkung

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die blutdrucksenkende Wirkung der wässerigen Larvenextrakte nicht durch das Östrin bedingt ist. Eine nähere chemische Untersuchung der in den Larven enthaltenen blutdrucksenkenden Substanz wurde nicht vorgenommen.

III. Auf den Hund.

Auch bei den übrigen Laboratoriumstieren gelingt es, mit entsprechend größeren Dosen von Östrin eine Giftwirkung zu erzielen.

Die Symptome der Vergiftung sind hier ähnlich wie beim Pferd und Kaninchen. Hunde reagieren erst auf Östrinmengen, die 30 und mehr Larven entsprechen. Im folgenden Falle bewirkte die intravenöse Injektion einer 30 Larven entsprechenden Alkoholfällung (in physiologischer NaCl-Lösung gelöst) eine starke, nach mehreren Stunden wieder abgeklungene Reaktion:

10,55 Uhr. Intravenös absolute Alkoholfällung von 30 Larven, in physiologischer NaCl-Lösung gelöst.
11,15 Uhr. Tier niedergeschlagen.
11,35 Uhr. Wiederholtes Erbrechen von galligem Schleim. Tier schüttelt sich wiederholt.
11,40 Uhr. Respiration langsam und vertieft.
11,45 Uhr. Erneutes Erbrechen unter starkem Würgen. Konjunktiven hochrot injiziert. Tier sehr schlapp.
11,55 Uhr. Abermals Erbrechen. Gang mühsam, schwankend.
12,30 Uhr. Tier liegt matt auf dem Boden, erneutes Erbrechen. Starke Diarrhöe, nicht blutig.
2,00 Uhr. Tier noch sehr matt, inzwischen wiederholt flüssige Stühle. Kein Erbrechen mehr.
4,00 Uhr. Tier wieder munter, springt herum.

Am folgenden Tage, abgesehen von geringer Schwäche der Hinterbeine, die z. B. noch Treppensteigen unmöglich macht, äußerlich wieder völlig normal.

Bei zwei weiteren Hunden, welchen das Östrin subkutan einverleibt wurde, äußerte sich das Vergiftungsbild in ähnlicher Weise. Allerdings traten nicht die typischen Lähmungserscheinungen, wie sie oben beim Pferd und Kaninchen beschrieben wurden, auf. Desgleichen war das Sektionsbild wesentlich verschieden von dem beim Pferde beobachteten. Blutungen fanden sich bei zwei vergifteten Hunden (s. unten) überhaupt nicht. Die Wirkung scheint beim Hunde fast ausschließlich das Zentralnervensystem zu betreffen. Bei der Sektion fanden sich deutliche Parenchymschädigung und Blutungen in der Leber und Milz. Wie relativ widerstandsfähig sich Hunde gegenüber dem Östrin, vor allem bei subkutaner Verabreichung, verhalten, geht aus folgendem Versuch hervor:

Ein Hund, der aus anderen Gründen wiederholte Injektionen von Larvenextrakten, entsprechend 5—10 Larven bzw. entsprechenden Östrinmengen erhalten hat, bekommt

am 4. IV. 1916	subkutan	40	Larven	vorübergehende, mäßig starke Reaktion.
» 5. IV. 1916	»	40	»	
» 6. IV. 1916	»	80	»	in der darauffolgenden Nacht Exitus.

Ein weiterer Hund verendete nach subkutaner Injektion von Östrin aus 40 Larven.

IV. Auf andere Tiere.

In ähnlicher Weise widerstandsfähig gegenüber größeren Östrindosen zeigten sich Rind und Schaf. Beide reagierten auf subkutane

Injektion von 10—20 Larven nur mit mehr oder minder hoher Temperatursteigerung und allgemeiner Niedergeschlagenheit.

Auch beim Meerschweinchen bedurfte es höherer Östrindosen, um eine letale Wirkung zu erzielen.

Beispiel:

9,45 Uhr. Intraperitoneal 24 Larven (Alkoholfällung, an Pferd und Kaninchen als wirksam befunden).

11,15 Uhr. Tier unruhig, wiederholt Diarrhöen.

12,10 Uhr. Anfallsweise auftretendes Zittern des ganzen Körpers.

12,20 Uhr. Dauernd starkes Zittern, Tier sehr ängstlich, Haare gesträubt.

1,00 Uhr. Tier äußerlich wieder ruhig, niedergeschlagen. Am nächsten Morgen tot im Käfig.

In der freien Bauchhöhle etwa 5 ccm rötliche Flüssigkeit. Nebennierenoberfläche von Hämorrhagien durchsetzt. Keine Darmblutungen. Im übrigen keine makroskopischen Veränderungen.

Gar keine sichtbare Wirkung ließ sich beim Frosch (R. esculenta und temporaria) erzielen. Es wurden Östrindosen entsprechend bis zu 20 Larven subkutan injiziert, Dosen, die genügen, um mehrere Pferde zu töten. In keinem Falle wurde eine Wirkung beobachtet.

Ebensowenig ließ sich ein toxischer Einfluß auf Kaulquappen nachweisen.

Vergleicht man die Giftwirkung des Östrins auf die einzelnen Tierarten, so ergibt sich eine sehr weitgehende, quantitative Differenz. Im Vordergrund stehen das Pferd und der Esel. Beide erwiesen sich dem Östrin gegenüber so eminent empfindlich, daß zuerst eine ausschließliche Giftigkeit des Östrins für die Equiden (vgl. oben) angenommen wurde. Läßt man die ziemlich weitgehenden individuellen Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit innerhalb der gleichen Tierart außer acht, so ergeben sich die folgenden mittleren Vergleichswerte:

	Tödliche Dosis intravenös	pro kg
Pferd (400 kg Gewicht) 4 Larven . .	0,00008 g	0 0002 mg
Kaninchen (1 kg Gewicht) 20 Larven	0,0004 »	0,4 »
Hund (8 kg Gewicht) 40 Larven . .	0,0008 »	0,1 »

Bei dieser Berechnung ist die oben gefundene Östrinmenge in einer Larve gleich 0,00002 g eingesetzt.

Das Östrin ist demnach für das Pferd pro Kilogramm berechnet 500 mal giftiger als für den Hund und 2000 mal giftiger als für das Kaninchen.

Die obigen Werte beziehen sich auf intravenöse Injektionen. Die resorptiven Erscheinungen nach subkutaner Injektion von Östrin gleichen vollkommen denjenigen, die oben für die intravenöse Injektion als typisch beschrieben wurden. Der Verlauf der Vergiftung ist dabei wesentlich verlangsamt, was auf eine schwere Resorbierbarkeit des Giftes hindeutet. Einzelheiten hierüber finden sich ebenfalls in der zitierten früheren Arbeit (vgl. Versuchspferd Nr. 19, S. 159). Auch bezüglich der Wirkung des per os dem Pferde eingeführten Östrins sei auf S. 166 (Versuchspferd Nr. 16) der genannten Arbeit verwiesen. Beim Kaninchen und Hund wurden keine Versuche bezüglich der Resorbierbarkeit des Östrins von seiten des Magen-Darmtraktus angestellt.

In der Giftigkeit der einzelnen Larvenarten ließen sich besondere Unterschiede nur in dem Verhalten der kleinsten der Larvenarten, des G. haemorrhoidalis, im Vergleich zu den übrigen Arten feststellen. In früherer Arbeit (vgl. diese Zeitschrift Bd. 76, S. 160) bot sich bereits Gelegenheit, auf die besonders toxische Wirksamkeit der wässerigen Extrakte von G. haemorrh. hinzuweisen. Versuchspferd Nr. 41 verendete nach der Injektion des wässerigen Extraktes von einem G. haemorrh. unter den charakteristischen Vergiftungserscheinungen. Daß diese exquisite Giftigkeit der G. haemorrh.-Larven bezüglich der Pathogenese der perniziösen Anämie der Pferde vielleicht eine besondere Rolle spielt, wurde ebenfalls als möglich bezeichnet. Es scheint allerdings, daß auch in Fällen, wo nur G. equi gefunden wird, perniziöse Anämie auftreten kann. Einige inzwischen vorgenommene Versuche am Kaninchen sprachen ebenfalls dafür, daß G. haemorrh. auch für diese Tierart, wenigstens bei intravenöser Injektion, besonders toxisch ist. Während in der Regel der Extrakt von **15—20** G. equi für Kaninchen die tödliche Dosis darstellt, verendete Kaninchen Nr. 63 nach der intravenösen Injektion des wässerigen Extraktes von **4** G. haemorrh. unter den charakteristischen Vergiftungserscheinungen:

Kaninchen Nr. 63, schwarz, 1000 g Gewicht.

18. X. 1916. Hämoglobin 73 %, Erythrocyten 5 400 000, Leukocyten 6500.

6,40 Uhr. Intravenös 4 G. haemorrh. (Frischgewicht der Larven = 0,2 g!).

7,00 Uhr. Dyspnoe, Benommenheit, Paresen der hinteren Extremitäten.

9,00 Uhr. Tier erholt sich wieder.

19. X. 1916. Tier sehr matt, frißt wenig.

20. X. 1916. Tier sehr schlapp, paretisch.

11,00 Uhr a. m. Hämoglobin 69 %, Erythrocyten 4 680 000, Leukocyten 3500, Gewicht 900 g.

7,00 Uhr p. m. Tier moribund, Dyspnoe, Paresen.

2 Minuten vor dem Tode: Hämoglobin 50%, Erythrocyten 1 750 000, Leukocyten 4000.

Die Sektion ergab keine Blutungen, Leber sehr blutreich, Milz stark geschwollen, dunkelschwarz. Bakteriologische Untersuchung der Organe ergab vereinzelte grampositive Kokken in Leber und Milz. Kultur der letzteren wurde auf Kaninchen Nr. 66 (1 ccm einer Aufschwemmung von einem Agarröhrchen, 5 Tage alt) verimpft, Tier bleibt gesund, keine Blutveränderung, $2\frac{1}{2}$ Monate beobachtet.

G. nasalis und pecorum scheinen sich in der Toxizität ihrer wässerigen Extrakte nicht von derjenigen des G. equi zu unterscheiden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es nicht gelungen ist, das Östrin in einer chemisch reinen, etwa krystallinischen Form darzustellen, in erster Linie deswegen, weil es sich um einen kolloiden Körper handelt, dann aber, weil die Ausbeute der einzelnen Larve (ein G. equi wiegt frisch im Durchschnitt 0,1—0,2 g) an toxischer Substanz nur sehr gering ist; eine Larve enthält etwa 0,00002 g der als »Östrin« bezeichneten, toxisch wirkenden Fraktion. Die durch den Krieg verursachte Erschwerung in der Beschaffung von Larvenmaterial verhinderte eine größere Ausbeute. Auf Grund der obigen Versuche lassen sich daher nur bestimmte chemische und physikalische Eigenschaften des Östrins angeben.

Das Östrin ist eine kolloidale, stark schäumende Substanz, in Wasser löslich, desgleichen in 50%igem Alkohol, unlöslich in höher konzentriertem Alkohol, in Äther, Chloroform, zum Teil löslich in Azeton. Es wird durch die üblichen Alkaloidreagenzien, z. B. Phosphorwolframsäure, nicht ausgefällt, dagegen quantitativ durch Blei- und Quecksilbersalze. Durch Erhitzen wird seine Wirksamkeit nicht wesentlich herabgesetzt, geringen Säuregraden gegenüber verhält es sich ebenfalls refraktär. Es dialysiert nicht durch Schilfschläuche.

Bezüglich seiner toxischen Wirkung auf Tiere — das Pferd erweist sich bei weitem am empfindlichsten — steht bei der akuten Vergiftung eine Einwirkung auf das Zentralnervensystem im Vordergrund: Benommenheit, Paresen, Reizung und Lähmung des Respirationszentrums, Diarrhöen, Tod durch Atemstillstand. Beim Pferd kommt hinzu: allgemeine Kapillarhyperämie und Ekchymosen, vor allem der Darmschleimhäute, des Endo- und Perikards, der Serosen, des Parenchyms der Leber, Milz, Nieren u. a. Organe. Beim Kaninchen finden sich nur vereinzelte zirkumskripte Blutungen im Darm, meist Dickdarm, stets Hyperämie und Blutungen in der Leber, zum

Teil auch in der Milz und in den Nieren. Häufig Hämoglobinurie. Die Vergiftung geht ohne Blutdrucksenkung einher. Beim Hund und der Maus wurden keine Blutungen gesehen. Frösche erwiesen sich resistent.

Die Vergiftungserscheinungen treten stets erst 30—60 Minuten nach der Injektion auf, ausgenommen bei mehrfach tödlicher Dosis beim Pferd, wo sie sich schon nach wenigen Minuten einstellen können. Die »Inkubation« kann andererseits, insbesondere beim Pferd, länger als 24 Stunden dauern.

Toxikologisch erinnert das Östrin in seinen Wirkungen an das Schlangengift einerseits, an gewisse Kapillargifte, wie das Sepsin, andererseits. Eine atropinartige Wirkung, ähnlich wie die des Muskarins, ließ sich niemals nachweisen, wie es überhaupt auch nach seinen chemischen Eigenschaften keinen Alkaloidcharakter aufweist.

Frühere Versuche, die für eine Antigennatur sprechen, gestatten es auch in die Gruppe der »Toxine« einzureihen.

Besondere Bedeutung für die dieser Arbeit zugrunde liegende Frage nach der Entstehung der perniziösen Anämie der Pferde gewinnt seine bei wiederholter Verabreichung subletaler Dosen zutage tretende anämisierende Wirkung. Daß es, wenngleich es die roten Blutkörperchen im Glase nicht auflöst, im Tierkörper zum Blutgift wird, ergibt sich aus dem folgenden Teile dieser Arbeit.

D. Hämolyseversuche.

1. Versuche mit Larvenextrakten.

Nachdem in den obengenannten früheren Versuchen der Beweis erbracht war, daß es gelingt, durch wiederholte Verabreichung subletaler Dosen von Kochsalzlarvenextrakten beim Pferd das Bild der perniziösen Anämie hervorzurufen, nachdem weiterhin die Bedeutung des Östrins als eines für das Pferd hochgradig toxischen, in den Larven enthaltenen und von ihnen mit den Exkreten ausgeschiedenen, tierischen Giftes nachgewiesen war, war die weitere wichtige Frage zu entscheiden, ob die durch die Larven erzeugte Anämie durch den als Östrin bezeichneten giftigen Stoff, oder durch andere in den Larven enthaltene Substanzen verursacht wird.

Zu diesem Zweck wurden zunächst Hämolyseversuche in vitro mit den verschiedenartigsten Larvenextrakten und unter Benutzung verschiedener Blutkörperchenarten angestellt[1]).

1) Herr Privatdozent Dr. Meyerstein unterstützte mich bei einem Teil der folgenden Versuche mit seinen Ratschlägen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danke.

Die Technik dieser Hämolyseversuche war die übliche. Es gelangten 5%ige Aufschwemmungen wiederholt gewaschener Blutkörperchen zur Verwendung. Die Versuchsröhrchen blieben 1 Stunde im Brutschrank, darauf über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Es gelangten fast ausschließlich frische lebende Larven hierfür zur Verarbeitung; sie wurden mit Quarzsand sorgfältig verrieben und mehrere Stunden mittels Schüttelmaschine in dem jeweiligen Lösungsmittel extrahiert.

Diese Extrakte wurden bei möglichst niederer Temperatur zur Trockene gebracht und darauf mittels physiologischer Kochsalzlösung zur Lösung bzw. möglichst gleichmäßigen Suspension gebracht, und zwar meistens in der Konzentration, daß 1,0 ccm einer Larve entsprach.

Das Versuchsresultat mit Larvenextrakten in physiologischer Kochsalzlösung, ob filtriert oder nicht filtriert, war in allen Versuchen, gleichgültig, welche Gastrophiluslarvenart oder welche Blutkörperchenart zur Verwendung kamen, stets negativ. Auch nach Zusatz von Serum bzw. Lezithinlösung konnte unter den verschiedensten Versuchsanordnungen keine Hämolyse in vitro erzielt werden.

Gleichfalls im wesentlichen negativ verliefen Hämolyseversuche mit Extrakten, die mit Äther, absolutem Alkohol, Chloroform, Methylalkohol, Azeton hergestellt waren, gleichgültig ob mit oder ohne Serum bzw. Lezithinzusatz.

Dagegen wurde stets Hämolyse in vitro durch mit 50- bzw. 80—90%igem Alkohol hergestellte Extrakte erzielt.

Frische Larven werden in 50%igem Alkohol fein verrieben und mehrere Stunden geschüttelt, das Filtrat zur Trockene gebracht, der Rückstand mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, und zwar in den meisten Versuchen mit so viel Kubikzentimeter, als Larven extrahiert waren, so daß 1,0 ccm einer Larve entspricht.

Extrakt	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Physiologische NaCl-Lösung	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
Pferdeblutkörperchen . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 60 Minuten bei 37° .	0	+	fk	k	k

Das Resultat war im wesentlichen das gleiche, ob G. equi, nasalis, pecorum oder haemorrhoidalis zur Verwendung kamen.

Quantitative Unterschiede in den einzelnen Versuchsresultaten erwiesen sich im wesentlichen nicht von der Larvenspezies abhängig. Manche Larven hämolysierten stärker, manche schwächer, bei gleichen Gewichtsverhältnissen. Ob hierbei der jeweilige Entwicklungszustand der Larven oder andere Faktoren eine Rolle spielen, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Längere Zeit im trockenen Zustande aufbewahrte Larven zeigten eine mehr oder minder herabgesetzte hämo-

lytische Fähigkeit ihrer Alkoholextrakte. Der bei wiederholter Extraktion mit 50%igem Alkohol restierende Rückstand des Larvenmaterials erwies sich in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen als nicht hämolytisch wirksam.

Durch weitere Versuche mit verschiedenem Larvenmaterial ließ sich ferner feststellen, daß die Hämolyse der Alkoholextrakte weder durch Erwärmen auf 56° noch durch mehrstündiges Kochen der Extrakte — sei es in Alkohol oder in Wasser — irgendwie beeinträchtigt wird.

Ferner zeigte es sich, daß der Grad der Hämolyse ein verschiedener war, je nachdem ob die Alkoholextrakte nach ihrer Eintrocknung und Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung filtriert oder nicht filtriert wurden. Filtrierte Lösungen erwiesen sich außerdem relativ um so wirksamer, je mehr Flüssigkeit verwendet und je besser durch Schütteln eine gleichmäßige Verteilung erzielt war. Die Substanz, die die Hämolyse bewirkt, scheint demnach schwer löslich in Wasser.

Sehr häufig waren hämolytisch wirksame Extrakte in höherer Konzentration weniger stark hämolytisch, bzw. überhaupt nicht hämolytisch wirksam. Besonders ausgesprochen war diese paradoxe Erscheinung, wenn nicht die bei der ersten, sondern der zweiten oder der dritten Alkoholextraktion des gleichen Larvenmaterials gewonnenen Lösungen verwendet wurden, z. B.:

Zweite Extraktion in 50%igem Alkohol (1,0 ccm = 1 Larve).

Extrakt	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0
Physiologische NaCl-Lösung	1,9	1,5	1,0	0,5	—
Blutkörperchen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 60 Minuten bei 37° .	0	k	++	0	0

Es erklärt sich dies wohl daraus, daß bei höherer Konzentration der Extrakte die Hemmung ständiger zunimmt als das Lösungsvermögen. Hierfür spricht der genannte Unterschied im diesbezüglichen Verhalten von erstem und zweitem Extrakt. Beim ersten Extrakt des gleichen obigen Ausgangsmaterials gestaltete sich die Hämo'yse bei gleicher Konzentration folgendermaßen:

Erste Extraktion.

Extrakt	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0
Physiologische NaCl-Lösung	1,9	1,5	1,0	0,5	—
Blutkörperchen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 60 Minuten bei 37° .	k	k	k	fk	++

Im zweiten Extrakt (s. oben) ist also das Verhältnis von hemmender zu lösender Substanz zugunsten der ersteren verschoben, da sich die Hauptmenge der hämolysierenden Substanz bereits im ersten Extrakte befindet.

Auf der Anwesenheit dieser bei höheren Konzentrationen von Alkoholextrakten zur Geltung kommenden hämolysehemmenden Substanzen beruht auch die oben festgestellte Tatsache, daß die mit Kochsalzlösung hergestellten Larvenextrakte bzw. Suspensionen keine Spur von Hämolyse bewirken. In diesem Falle überwiegen die hemmenden Substanzen so stark, daß überhaupt keine Hämolyse zustande kommt. Diese antihämolytische Wirkung läßt sich auch in der Weise zeigen, daß man Kochsalzlarvenextrakt zu Alkohollarvenextrakt, der an und für sich komplette Hämolyse bewirkt, hinzusetzt: Es tritt dann keine Hämolyse auf.

Die hämolytische Wirksamkeit der Alkohollarvenextrakte erwies sich für die verschiedensten Blutkörpercherarten als nahezu gleich. Benutzt wurden Blutkörperchen vom Pferd, Rind, Schwein, Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen und Mensch. Desgleichen war es ohne wesentlichen Einfluß auf den Ablauf der Hämolyse, ob die Blutkörperchen gewaschen oder nicht gewaschen waren.

Hemmung der Hämolyse durch Serum.

Mengt man hämolytischen Larvenextrakt mit kleinen Mengen Serum und setzt dann Blutkörperchen zu, so wird die Hämolyse entweder ganz aufgehoben oder gehemmt. Das gleiche tritt ein, wenn man Blutkörperchen zunächst mit Serum mengt und darauf den Extrakt hinzufügt. Setzt man hingegen zu dem Gemenge Blutkörperchen + Extrakt Serum, so tritt die Hemmung nur auf, wenn dieser Zusatz zeitlich unmittelbar danach erfolgt, wartet man mit dem Serumzusatz mehrere Minuten, so erfolgt dann momentane Hämolyse, d. h. Beschleunigung der Hämolyse. Letzterer Vorgang wird unten beschrieben werden (vgl. S. 281).

Die Hemmung der Hämolyse durch Serumzusatz bei Einhaltung der obigen Reihenfolge ist unabhängig davon, welche Serumart, und ob frisches, älteres oder inaktiviertes Serum zur Verwendung gelangt. Mengen von 0,05 ccm Serum aufwärts bewirken komplette Hemmung der Hämolyse. Außer durch Serum gelingt die Hemmung mit Cholesterin. Benutzt wurde eine nach A. Minz[1]) dargestellte Cholesterinsuspension.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 361.

Eine warme, gesättigte Cholesterinlösung in Methylalkohol wird mittels angewärmter Pipette zu 8,5%iger Kochsalslösung zugefügt, und zwar 1 ccm zu 9 ccm Kochsalzlösung.

Extrakt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	(0,5	
Cholesterinsuspension . . .	—	0,1	0,2	0,5	1,0	0,1	Serum
Physiologische NaCl-Lösung	1,0	0,9	0,8	0,5	—	0,9	
Blutkörperchen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Nach 60 Minuten bei 37° .	k	+	Spur	0	0	0)	

Beschleunigung der Hämolyse durch Serum.

Fügt man nach der Mengung von Blutkörperchen und hämolytischem Extrakt zeitlich unmittelbar danach Serum hinzu, so ist, wie gesagt, der Effekt der gleiche, als wie wenn zum Gemisch hämolytischer Extrakt + Serum Blutkörperchen hinzugefügt werden, d. h. es tritt keine Hämolyse auf. Erfolgt jedoch der Zusatz des Serums zum Gemisch Blutkörperchen + hämolytischer Extrakt erst mehrere Minuten nach deren Mischung, so erfolgt augenblickliche Hämolyse:

Hämolytischer Extrakt	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Physiologische NaCl-Lösung	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Blutkörperchen . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Zusatz von 0,1 Serum nach	30 Sek.	60 Sek.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	kein Serum
Hämolyse, momentan.	0	++	+++	fk	k	0
Nach 60 Minuten . .	0	fk	k	k	k	k

Demnach liegt das zeitliche Optimum für den Serumzusatz bei der obigen Versuchsanordnung bei 5—10 Minuten. Quantitativ verschieben sich die Verhältnisse etwas bei anderen Mengen von Extrakt und Serum. Frisches und inaktiviertes Serum geben dabei das gleiche Resultat.

Für die jeweilige Extraktmenge läßt sich in analoger Weise auch die optimale Serummenge bestimmen, welche momentane Hämolyse bewirkt:

Hämolytischer Extrakt	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Physiologische NaCl-Lösung	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Blutkörperchen . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 10 Minuten Zusatz von Serum . .	0,02	0,05	0,1	0,15	0,2	—
Hämolyse, momentan.	Spur	+++	k	+++	+++	0

Demnach liegt bei 1,0 Extraktmenge und 10 Minuten Wartezeit der optimale Serumzusatz bei 0,1 Serummenge. Wie zahlreiche Versuche ergaben, ist die optimale Serummenge abhängig von der jeweiligen Extraktmenge und der Wartezeit, d. h. der Zeit zwischen Mischung von Blutkörperchen und Extrakt einerseits und Serumzusatz andererseits.

Versuche mit steigenden, bzw. fallenden Larvenextraktmengen ergaben, daß der genannte Einfluß des Serums auf die Hämolyse der Extrakte ein rein zeitlicher ist, d. h., daß die an und für sich bestehende hämolytische Wirksamkeit der Extrakte durch den Serumzusatz nicht quantitativ gesteigert, sondern nur der zeitliche Vorgang der Hämolyse, der z. B. in 30 Minuten bei 37° abläuft, beschleunigt wird und augenblicklich eintritt.

Als Beispiel hierfür seien die beiden folgenden Reihen: a) ohne, b) mit Serumzusatz angeführt:

a) Ohne Serumzusatz.

Extrakt	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
Physiologische NaCl-Lösung	0,9	0,8	0,7	0.6	0,5	0,4
Blutkörperchen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hämolyse, momentan	0	0	0	0	0	0
Nach 60 Minuten	0	0	Spur	++	k	k

b) Mit Serumzusatz.

Extrakt	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
Physiologische NaCl-Lösung	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4
Blutkörperchen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 10 Minuten Zusatz von Serum	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hämolyse, momentan	0	0	0	Spur	k	k
Nach 60 Minuten	0	0	Spur	++	k	k

Das Endresultat der Hämolyse ist demnach bei a) und bei b) quantitativ im wesentlichen das gleiche, der Unterschied liegt allein im zeitlichen Ablauf der Hämolyse.

Durch Cholesterin, das in gleicher Weise wie das Serum die Hämolyse der Extrakte hemmt, läßt sich bei zeitlich verspätetem Zusatz zum Gemisch Blutkörperchen + Extrakt keine Beschleunigung der Hämolyse erzielen. Im Gegenteil tritt auch in diesem Falle Hemmung der Hämolyse ein.

Das »Beschleunigungsphänomen« konnte auch ausgelöst werden, wenn die Blutkörperchen eine Zeitlang ($^1/_2$ Stunde) in der Kälte der Einwirkung des Larvenextraktes ausgesetzt waren, darauf einmal ge-

waschen und wieder aufgeschwemmt, und ihnen 0,1 Serum zugesetzt wurde. Auch in diesen Falle erfolgte momentane Hämolyse. Die hämolytische Substanz des Extraktes wurde demnach bei 0° von den Blutkörperchen verankert.

Versuche einer »Lezithid«darstellung fielen negativ aus. Es wurde nach der von Morgenroth und Carpi[1]) für das Bienengift angegebenen Methode verfahren: Digerieren der Larvenextrakte mit gleichen Teilen 50%iger Lezithinlösung in Methylalkohol 24 Stunden bei 37°, Zusatz von 7 Vol. Alcohol absolut., Niederschlag abfiltriert, Filtrat mit etwa 7 Vol. Äther versetzt, Niederschlag mit Äther gewaschen und getrocknet, in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Keine Hämolyse!

Des weiteren wurden die Larvenextrakte auf fettspaltendes Ferment untersucht, da es, worauf vor allem Neuberg und seine Mitarbeiter[2]) und Noguchi[3]) hingewiesen haben, eine lipolytische Form der Hämolyse gibt. Die Versuche ergaben, daß die Kochsalzextrakte frischer Larven in der Tat ein durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf 56° zerstörbares, fettspaltendes Ferment enthalten, daß aber die genannte Wirkung geringgradig ist und als Ursache beträchtlicher Hämolyse nicht in Frage kommen kann. Diese Versuche wurden unter Benutzung von Ol. ricin. als Indikator angestellt.

Es geht aus den obigen Hämolyseversuchen hervor, daß alkoholische Extrakte von Larven Hämolyse bewirken, und daß die hämolytische Substanz bzw. Substanzen Seifennatur besitzen. Die Koktostabilität, das Verhalten gegenüber Serum, Cholesterin usw., die Nichtspezifität für bestimmte Blutkörperchenarten ließen dies auf Grund der vorliegenden allgemeinen Kenntnisse über die hämolytische Wirksamkeit von Organextrakten von vornherein vermuten. Durch die Untersuchungen von Levaditi[4]), später Noguchi[5]) und Tallquist[6]), des weiteren von Korschun-Morgenroth[7]), Morgenroth-Schäfer[8]), Friedemann[9]) und Schäfer[10]) sowie durch andere Autoren ist festgestellt, daß das wirksame Agens der hämolytischen Organextrakte aus Seifen oder seifenartigen Verbindungen besteht. Auf die umfangreiche Literatur, die sich hierüber, sowie über Seifenhämolyse überhaupt angehäuft hat, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 44.
2) Literatur bei Kraus-Levaditi Bd. II, S. 978, 1909.
3) Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 185, 1907.
4) Annales de l'institut Pasteur Bd. 17, S. 187, 1903.
5) Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 185, 1907.
6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61, Hft. 5–6.
7) Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 870.
8) Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 205, 1909.
9) Arch. f. Hygiene Bd. 69, S. 105, 1909.
10) Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 445, 1911.

Es ließe sich an der Hand der oben geschilderten Einzelheiten zeigen, daß die Erfahrungen, die man mit anderen hämolytischen Organextrakten, z. B. Pankreasextrakten, gesammelt hat, in ganz analoger Weise für die aus den Larven gewonnenen Extrakte Geltung haben, daß vor allem das oben geschilderte Verhalten der Larvenextrakte gegenüber dem Serum (einerseits Hemmung, andererseits Beschleunigung des hämolytischen Vorgangs durch Serumzusatz) dem Verhalten von Seifenlösungen entspricht, wie es von M. Friedemann und Sachs[1]) und Fr. Sachs[2]) beschrieben wurde. Daß wässerige Larvenextrakte, bzw. Suspensionen keine Hämolyse bewirken, beruht, wie oben gezeigt werden konnte, auf der gleichzeitigen Anwesenheit von hämolysehemmenden Stoffen in den wässerigen Larvenextrakten, Stoffen, die bei der Extraktion mit 50- bzw. 80%igem Alkohol zum größten Teil ungelöst zurückbleiben. Daß der zur Trockene gebrachte alkoholische Extrakt in Wasser schwer löslich ist, daß man weniger eine Lösung als vielmehr eine Suspension von hämolytisch wirksamer Substanz erhält, entspricht ganz dem Verhalten der Organextrakte, wie es von Morgenroth und Schäfer[3]) beschrieben wurde, und erklärt auch, daß bei sorgfältiger Filtration ein großer Teil der hämolytischen Substanz auf dem Filter zurückbleibt (vgl. wenig lösliche Seifen wie das palmitinsaure Natron). Auch die Tatsache, daß die Hämolysine der Larvenextrakte bei 0° von den roten Blutkörperchen verankert werden, ohne zunächst in geeigneter Menge hämolytisch zu wirken, entspricht dem von Korschun-Morgenroth beschriebenen Verhalten der Hämolysine der Organextrakte.

Der Mechanismus der Hemmung der Hämolyse durch geringe Serummengen verlief bei den Larvenextrakten ebenfalls analog der Hemmung der Seifenhämolyse, wie sie durch die Untersuchungen von Noguchi[4]) und von Liebermann[5]) bekannt ist. Blutkörperchen, zur Mischung Extrakt + Serum zugesetzt, werden nicht oder nur schwer gelöst. Auch die Hemmung der Hämolyse durch Cholesterin findet ihre Analogie in der Hemmung der Seifenhämolyse durch das Cholesterin, wie sie von Iscovesco[6]), Iscovesco und Foucaud[7]) und W. Meyerstein[8]) festgestellt wurde. Ebenso ließ sich das Be-

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 259, 1908.
2) Ebenda S. 278.
3) Ebenda Bd. 21, S. 305, 1909.
4) Ebenda Bd. 6, S. 327, 1907.
5) Ebenda Bd. 4, S. 25, 1907.
6) Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 1908, S. 404.
7) Ebenda S. 677.
8) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 385.

schleunigungsphänomen — für Ölsäure zuerst von v. Liebermann[1]) beobachtet — in den obigen Versuchen in der gleichen Weise mit den hämolytischen Larvenextrakten anstellen: Belädt man die Blutkörperchen zuerst mit dem hämolytischen Extrakt und fügt dann nach kurzer Zeit irgendwelches Serum hinzu, so kommt es zu rapidester Auflösung der Erythrocyten. Dieser interessante Vorgang, von v. Liebermann zuerst fälschlich als Komplementwirkung gedeutet, wurde später durch v. Dungern und Coca[2]), Friedemann und Sachs[3]), Fr. Sachs[4]), Liefmann und Cohn[5]) des Näheren analysiert. Vergleicht man die obigen mit den Larvenextrakten gewonnenen Versuchsresultate mit den Versuchen der genannten Autoren, so ergibt sich eine völlige Übereinstimmung im Mechanismus des Beschleunigungsphänomens. Auch die von Fr. Sachs gefundene Tatsache, daß das genannte Phänomen statt durch Serum auch durch Natronlaugenzusatz ausgelöst werden kann, ließ sich bei analoger Versuchsanordnung für die Larvenextrakte bestätigen.

Die Seifennatur der in den Larvenextrakten wirksamen hämolytischen Substanzen, die sich demnach auf Grund dieser hier kurz zusammengefaßten Analogien mit dem bereits bekannten Mechanismus der Seifenhämolyse mit aller Wahrscheinlichkeit ergab, bestätigte sich als solche durch die chemischen Eigenschaften. Durch Schütteln der mit Salzsäure versetzten hämolytischen Extrakte mit der mehrfachen Menge Äther geht die hämolytische Substanz in den Äther über. Nach Verdampfen des Äthers, Aufnahme des Rückstandes in Wasser, Neutralisieren mit Lauge, zeigt diese Lösung quantitativ die gleiche hämolytische Fähigkeit wie der Ausgangsextrakt.

Starke Säure bewirkt eine milchige Trübung, die sich in Äther löst. Kalzium- und Bariumsalze rufen stärkere oder schwächere Niederschläge hervor. Die Erdalkalien inaktivieren die hämolytische Wirksamkeit.

Daß mehrere Seifen in Frage kommen, ist höchst wahrscheinlich, und es ist keineswegs auszuschließen, daß auch andere Substanzen wie freie Fettsäuren in Betracht kommen. Eine nähere chemische Analyse wurde zunächst nicht vorgenommen.

Die oben erwähnte Tatsache, daß lange Zeit aufbewahrte Larven eine abgeschwächte hämolytische Wirkung ihrer Extrakte zeigen, steht

1) Arch. f. Hygiene Bd. 62, S. 277, 1907 und Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 25, 1907.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 348.

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 259, 1908.

4) Ebenda S. 278.

5) Ebenda Bd. 26, S. 85, 1910.

nicht im Gegensatz zu der Seifennatur der hämolytischen Substanzen. Friedemann und Sachs[1]) machten die Beobachtung, daß ihre 1%ige Stammlösung von oleinsaurem Natron nach mehrwöchigem Stehen bei Zimmertemperatur spontan eine gewisse Abschwächung ihrer Wirksamkeit zeigte.

II. Hämolyseversuche mit Larvenexkreten.

Bewahrt man lebende, frisch aus dem Pferdemagen gewonnene Larven in physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung im Brutschrank bei 38° auf, so bleiben, zumal wenn man die Flüssigkeit öfters erneuert, die Larven längere Zeit am Leben. Diese Frist läßt sich verlängern, wenn man der Lösung Serum oder sonstige Eiweißgemische zusetzt. Eingehendere Versuche wurden jedoch über letztere Frage nicht vorgenommen. Die Kochsalzlösung beginnt sich nach einiger Zeit zu trüben und stellt nach 24 Stunden eine opake, kolloidale, bei größerer Larvenanzahl leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit dar. Aus früheren Versuchen am Pferd und Kaninchen (s. oben) wissen wir, daß diese Exkretlösung Östrin enthält, daß die Larven demnach noch nach ihrer Entfernung aus dem natürlichen Aufenthaltsort, dem Pferdemagen, mehrere Tage hindurch Östrin mit ihren Exkreten absondern. Es stellte sich ferner heraus, daß diese Exkretion nur in der Wärme, nicht hingegen im Eisschrank stattfindet.

Es schien nun wichtig, zu entscheiden, ob diese Larvenexkrete hämolytische Stoffe enthalten. Die Versuchsanordnung war eine doppelte. Zunächst wurden gewaschene Blutkörperchen direkt der als »Nährlösung« dienenden Kochsalzlösung beigefügt und hierauf mit den Larven zusammen bei Brutschranktemperatur aufbewahrt. Derartige Versuche wurden mit allen in Betracht kommenden Larvenarten und mit den verschiedensten Blutkörperchenarten angestellt. Im ganzen wurden etwa 40 derartige Versuche unter den verschiedensten Kombinationen angesetzt. Es seien die folgenden Versuche herausgegriffen.

Bringt man lebende, völlig entwickelte Larven mit Pferdeblutkörperchen bei Körpertemperatur zusammen, so tritt nach einiger Zeit komplette Hämolyse ein. Wählt man die Versuchsanordnung z. B. so, daß man je zwei Larven zusammen mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 1 ccm 5%iger Blutkörperchenaufschwemmung in Reagenzgläsern zusammenbringt, so beginnt die Hämolyse meist nach 6—8 Stunden, um im Verlauf der nächsten 4 - 6 Stunden komplett zu werden. Setzt man eine größere Anzahl solcher Versuche mit

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 264.

Larven der gleichen Art, die alle aus dem gleichen Pferdemagen stammen, an, so zeigt sich, daß die einzelnen Exemplare sich dabei unter Umständen wesentlich verschieden verhalten, daß die Hämolyse im einen Glase etwas schneller, im anderen etwas langsamer verläuft.

Fast regelmäßig wurde mit kleinen jugendlichen Exemplaren von G. equi, pecorum, vor allem haemorrh. bei dieser Versuchsanordnung keine Hämolyse erzielt.

Wesentliche Unterschiede in der Hämolyse wurde bei Verwendung verschiedener Blutkörperchenarten erhalten. Am häufigsten entsprach das Resultat dem folgenden typischen Versuch:

	G. equi je 3 Exemplare + Pferdeblutkörperchen	G. equi je 3 Exemplare + Schweineblutkörperchen	G. equi je 3 Exemplare + Hammelblutkörperchen	G. equi je 3 Exemplare + Rinderblutkörperchen
Hämolyse nach 6 Stunden	0 +	0 Spur	0 0	0 0
» » 12 »	k k	fk k	0 Spur	0 0

Die Röhrchen mit Pferdeblutkörperchen weisen nach 12 Stunden komplette Hämolyse auf, die mit Schweineblutkörperchen verhalten sich annähernd gleich, keine oder nur geringe Hämolyse tritt mit Hammel- und Rinderblutkörperchen auf.

Wurden die gleichen Larven jetzt nach sorgfältiger Abspülung in anderer Reihenfolge mit den verschiedenen Blutkörperchenarten zusammengebracht, so hämolysierten die Larven, die vorher Rinder- bzw. Hammelblutkörperchen nicht hämolysiert hatten, jetzt Pferde- und Schweineblutkörperchen, hingegen hämolysierten die aus Pferde- und Schweineblutkörperchen genommenen Larven jetzt keine Hammel- und Rinderblutkörperchen. Dieses Verhalten konnte in wiederholten Versuchen mit dem verschiedensten Larvenmaterial festgestellt werden, wie z. B. im folgenden Versuche:

	a	b	c	d
I. Je 4 Exemplare G. equi mit Pferdeblutkörperchen a) nach 12 Stunden . . .	++	++	+	+
b) » 15 » . . .	k	k	+++	fk
Darauf mit Hammelblutkörperchen nach 20 Stunden	0	0	0	0
	a_1	b_1	c_1	d_1
II. Je 4 Exemplare G. equi mit Hammelblutkörperchen nach 24 Stunden	0	0	0	0
Darauf mit Pferdeblutkörperchen nach 15 Stunden	k	k	fk	k

Diese zunächst bei G. equi sich findende spezifische Hämolyse der lebenden Larven für Pferde- bzw. Schweineblutkörperchen traf jedoch nicht in allen Fällen zu. Einige Male hämolysierten Larven in gleicher Stärke Pferde-, Schweine-, Rinder-, und Hammelblutkörperchen von vornherein. Worauf diese Unterschiede beruhen, läßt sich zunächst nicht entscheiden.

Bei den übrigen Larvenarten, vor allem G. pecorum und nasalis, ließ sich ein ähnliches spezifisches Verhalten wiederholt feststellen. In der Mehrzahl der Fälle war bei G. pecorum die Hämolyse spezifisch für Pferde- und Hammelblutkörperchen. Schweine- und Rinderblutkörperchen wurden fast nicht hämolysiert. G. nasalis und haemorrhoidalis verhielten sich meistens wie G. equi.

Die Versuchsresultate waren fast stets die gleichen, ob gewaschene oder nicht gewaschene, ob in Kochsalz- oder Rohrzuckerlösung gewaschene Blutkörperchen verwendet wurden. Geringe Unterschiede traten nicht mit der Regelmäßigkeit auf, um verwertet zu werden.

Fügt man zu den in Blutkörperchenaufschwemmungen befindlichen, lebenden Larven Serum, so tritt zeitlich eine Beschleunigung des Hämolysevorgangs ein. Bei Zusatz von z. B. 1,0 frischen oder inaktivierten Serums zu 3 Larven (in 5 ccm Kochsalzlösung + 1,0 ccm 5%iger Blutkörperchenaufschwemmung), die ohne Serum nach 4 Stunden Spuren von Hämolysen bewirken, erfolgt in der gleichen Zeit komplette Hämolyse.

Das gleiche »Beschleunigungsphänomen«, das oben bei der Hämolyse der Larvenextrakte beobachtet werden konnte, zeigt sich auch hier bei der mit den Exkreten lebender Larven erzielten Hämolyse. Dies deutet schon darauf hin, daß die Natur der hämolytischen Substanzen hier wie dort die gleiche ist, daß es sich auch bei der Exkrethämolyse um eine Seifenhämolyse handelt.

Während bei der obigen Versuchsanordnung, d. h. bei Zusammenbringen von lebenden, absondernden Larven mit Blutkörperchen bei entsprechender Blutkörperchenart stets Hämolyse erhalten wurde, trat wider Erwarten keine Hämolyse auf, wenn man die Exkretflüssigkeit (ohne Larven!) mit Blutkörperchen versetzte. Dieses Resultat stand zunächst im Widerspruch zu den obigen Versuchsergebnissen. Hämolyse ließ sich auch nicht durch nachträglichen Serum- oder Lezithinzusatz erzielen. Es wurden im ganzen etwa 20 Exkretflüssigkeiten des verschiedensten Larvenmaterials daraufhin untersucht.

Bringt man derartige Exkretflüssigkeit zur Trockene und extrahiert den Rückstand mit 50%igem Alkohol, filtriert den klaren Extrakt, dampft ein und nimmt in physiologischer Kochsalzlösung auf, so

zeigt diese Lösung starke hämolytische, thermostabile Wirksamkeit. Daraus folgt, daß die fertige Exkretlösung zwar hämolytische Substanz enthält, die bei der obigen Versuchsanordnung zur Wirksamkeit gelangt, als solche aber analog den wässerigen Larvenextrakten (vgl. oben S. 278 u. f.) infolge Anwesenheit hämolysehemmender Substanzen keine Hämolyse bewirkt. Durch Extraktion mit Alkohol läßt sie sich in wirksamer Form gewinnen. Die weitere chemische Untersuchung ergab, daß, wie schon auf Grund der Analogie zu der hämolytischen Wirksamkeit der Larvenextrakte geschlossen wurde (vgl. oben »Beschleunigungsphänomen«), der hämolytisch wirksame Bestandteil der Larvenexkrete aus Seifen besteht.

Die Frage, warum die sezernierenden, lebenden Larven Hämolyse bewirken, die »fertigen« Exkretlösungen hingegen nicht, obgleich in beiden Fällen neben den hämolytischen auch hämolysehemmende Substanzen in Betracht kommen, ist zunächst nicht endgültig zu entscheiden. Wahrscheinlich hängt dies weniger von einer aktiven Beteiligung der lebenden Larven am Hämolyseprozeß ab, als vielmehr von der verschiedenen jeweiligen Konzentration von hämolysierender einerseits und hämolysehemmender Substanz andererseits. Das langsam von den Larven abgesonderte Exkret enthält wahrscheinlich die hemmenden Substanzen in einer Konzentration, in der sie noch nicht hemmend wirken, während die gleichzeitig abgesonderten hämolysierenden Substanzen sofort von den Blutkörperchen gebunden werden und nach Erreichung eines optimalen Wertes die Hämolyse herbeiführen. Im Gegensatz hierzu enthalten die fertigen Exkrete bereits so viel hämolysehemmende Substanz, daß eine Hämolyse von vornherein ausgeschlossen ist.

Wesentlich schwieriger ist die Beurteilung der wenn auch nicht immer, so doch sehr häufig zu beobachtenden Spezifizität der Hämolyse lebender Larven. Sie steht zunächst im Gegensatz zu der Tatsache, daß die Hämolyse der Larvenextrakte keine spezifische, daß überhaupt sonst Seifenhämolyse, vor allem aber die Hämolyse der auf die erwähnte Weise mit 50%igem Alkohol extrahierten Exkrete für die einzelnen Blutkörperchenarten keine spezifische ist. Hier kann man wohl nicht umhin, eine aktive Rolle der lebenden Larven als Erklärung dafür anzunehmen, daß die gleichen lebenden Larvenexemplare z. B. mit Hammelblutkörperchen zusammengebracht keine Hämolyse bewirken, Pferdeblutkörperchen dagegen komplett lösen.

All diese Fragen verdienen eine besondere, in vieler Hinsicht interessante Resultate versprechende, eingehende Untersuchung, wie

sie, als nicht in direkter Beziehung zu dieser Arbeit stehend, nicht weiter verfolgt werden konnte. Für die dieser Arbeit zugrunde liegende Frage genügte die Feststellung, daß die bei Körpertemperatur in flüssigem Medium aufbewahrten Larven außer dem Östrin hämolytisch wirksame Substanzen absondern, daß diese Hämolyse nach den gleichen Gesetzen erfolgt, wie die oben beschriebene Hämolyse der Larvenextrakte, daß beide als eine Seifenhämolyse zu betrachten sind. Von besonderer Bedeutung mußte diese Feststellung von dem Gesichtspunkt aus erscheinen, ob und in welchen Zusammenhang diese nachweisbar von den im Pferdemagen haftenden Larven dauernd abgesonderten, hämolytisch wirkenden Substanzen mit der Entstehung einer Anämie gebracht werden müssen.

E. Hämolyseversuche am lebenden Tier.

I. Injektion der Lipoide.

Ausgehend von der Fragestellung nach dem Entstehungsmodus der Larvenanämie war im vorigen Kapitel die Frage nach dem Vorhandensein hämolytisch wirksamer Substanzen Gegenstand der experimentellen Untersuchung gewesen. Dabei hatte sich herausgestellt, daß die Gastrophiluslarvenextrakte bei entsprechender Versuchsanordnung (Extraktion mittels Alkohols) Hämolyse in vitro bewirken. Ferner hatte sich gezeigt, daß die Larven auch in ihren Exkreten diese in vitro hämolytisch wirksamen Substanzen absondern. Des weiteren ergab sich, daß diese hämolytischen Substanzen zur Hauptmenge aus Seifen bestehen. So erschien es zunächst höchstwahrscheinlich, daß hämolytische Wirksamkeit der Larven einerseits und Anämie der Pferde andererseits in einem direkten kausalen Zusammenhang stehen. Die von den auf der Magenschleimhaut haftenden Larven dauernd ausgeschiedenen hämolytischen Substanzen würden von der Darmschleimhaut resorbiert und führten mit der Zeit zu der mehr oder minder schweren Anämie des Wirtes. Besonders wahrscheinlich mußte diese Annahme auf Grund der Analogie mit den von der Bothriocephalusanämie wohlbekannten Tatsachen zutreffen. Auf Grund eingehender Untersuchungen sind Tallquist[1]) und Faust und Tallquist[2]) zu dem Resultat gekommen, daß die in der Bothriocephalusleibessubstanz enthaltenen, in vitro hämolytisch wirksamen Lipoide, im speziellen ein Ölsäure-Cholesterinester, zur schweren perniziösen Anämie des Wurmträgers führen. Beim Bothriocephalus werden die genannten hämolytischen Stoffe durch Absterben der Parasiten frei

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61, S. 427, 1907.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 57, S. 367, 1907.

und resorbierbar, bei den Larven kommt es dauernd zur Ausscheidung solcher Hämolytika auf dem physiologischen Wege der Exkretion.

Von diesem — wie sich später herausstellte, unzutreffenden — Gesichtspunkt ausgehend, sollten die nächsten Versuche den kausalen Zusammenhang zwischen Lipoidsubstanzen der Larven und Anämie experimentell erhärten. Versuchstiere, und zwar Kaninchen, erhielten die gesamten Lipoidsubstanzen aus den Larven unter Ausschluß des Östrins, unter ständiger Kontrolle des Blutbildes injiziert.

Zunächst erhob sich die Schwierigkeit einer Trennung der Lipoidsubstanzen von dem Östrin. Nach zahlreichen, vergeblichen Versuchen gelang es, diese Trennung auf Grund der oben gefundenen Fällbarkeit des Östrins durch höhere Konzentrationen von Alkohol durchzuführen.

Die durch Extraktion mit 50%igem Alkohol erhaltene Lösung, zur Trockene gebracht, in Wasser aufgenommen, enthält sowohl das Östrin wie die hämolytischen Substanzen, die Lipoide, und löst Blutkörperchen auf. Versetzt man diese 50%ige alkoholische Lösung mit der 1—2fachen Menge absoluten Alkohols, so erhält man einen Niederschlag, der das Östrin enthält und, in Wasser aufgelöst, keine Hämolyse in vitro bewirkt. Das klare, bräunlich gefärbte Filtrat hingegen enthält die gesamten hämolytischen Substanzen; zur Trockene gebracht, in Wasser aufgenommen zeigt diese Fraktion die unverminderte hämolytische Wirksamkeit des Ausgangsextraktes. Durch mehrmalige Wiederholung des genannten Fällungsprozesses erzielt man eine nahezu quantitative Trennung von Östrin einerseits und Seifen andererseits. Mit den auf diese Weise hergestellten Lipoidfraktionen, deren hämolytische Wirksamkeit im Einzelfalle vor dem Tierversuche durch Hämolyseversuch in vitro jeweilig quantitativ festgestellt wurde, wurden Versuchstiere intravenös behandelt.

Aus der Zahl der Versuche seien die folgenden herausgegriffen:

Kaninchen Nr. 11, braun, 1850 g Gewicht.

Das Tier erhält wiederholte intravenöse Injektionen einer auf die obige Weise dargestellten Lipoidfraktion aus Larven. Die hämolytische Wirkung der Lösung in vitro war folgende: 0,1 ccm bewirken in 30 Minuten komplette Hämolyse von 1 ccm 5%iger Blutaufschwemmung. Kleinere Dosen bewirken nur partielle Hämolyse.

Datum	Injiziert	Hämoglobin[1]	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
22. II. 1916	intravenös 5 ccm	78%	6 320 000	8 200	1850 g
23. II. 1916	» 5 »	—	—	—	—
24. II. 1916	» 5 »	—	—	—	1800 g
25. II. 1916	» 8 »	—	—	—	—

1) Die Untersuchungen wurden mittels eines Hämoglobinometers von Autenrieth und Königsberger ausgeführt.

Datum	Injiziert	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
26. II. 1916	intravenös 15 ccm	—	—	—	—
27. II. 1916	» 20 »	—	—	—	—
28. II. 1916	» 35 »	75 %	5 940 000	11 600	1720 g
5. III. 1916	» 20 »	—	—	—	—
7. III. 1916	» 20 »	—	—	—	—
8. III. 1916	» 30 »	67 %	5 100 000	13 600	1720 g
9. III. 1916	» 25 »	—	—	—	—
12. III. 1916	» 30 »	72 %	4 900 000	10 200	1700 g

In den Blutausstrichen fehlen Polychromasie, Anisocytose, Erythroblasten.

Trotz der längere Zeit fortgesetzten Injektionen ist bei dem Tier keine beträchtlichere Anämie eingetreten.

Aus dem folgenden Tierversuch, in welchem wiederholte Zählungen in kurzen Zeitabständen nach der jeweiligen Injektion vorgenommen wurden, ist der Einfluß der einzelnen Injektion aufs Blutbild zu ersehen:

Kaninchen Nr. 1, schwarz, 1700 g Gewicht.

Datum	Injiziert	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
12. XII. 1915	intravenös 4 ccm	65 %	4 800 000	5 000	1700 g
Nach 2 Stunden	—	63 »	5 160 000	3 500	—
» 6 »	—	57 »	4 180 000	9 000	—
13. XII. 1915	intravenös 4 ccm	65 »	4 720 900	20 600	—
14. XII. 1915	» 4 »	63 »	4 960 000	16 000	—
15. XII. 1915	» 10 »	60 »	4 520 000	5 800	1550 g
Nach 2 Stunden	—	58 »	4 020 000	8 400	—
» 6 »	—	55 »	3 540 000	16 600	—
16. XII. 1915	intravenös 10 ccm	65 »	4 800 000	10 600	—
28. XII. 1915	» 10 »	65 »	5 280 000	11 200	1630 g

In unmittelbarem Anschluß an die jeweilige Injektion der hämolytischen Substanz tritt im obigen Fall eine deutliche Senkung von Hämoglobin- und Erythrocytenzahl auf, die aber in den nächsten Stunden wieder restituiert wird.

Drei weitere Versuche, in der gleichen Art mit Kaninchen angestellt, fielen in analoger Weise aus; es ergab sich bei längere Zeit fortgesetzten Injektionen keine ausgesprochene Anämie.

Von drei in gleichem Sinne ausgefallenen Versuchen am Hund mit hämolytischer Larvenfraktion sei der folgende in extenso angeführt:

Datum	Injiziert	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
25. XI. 1915	intrav. 4 Larven[1])	93 %	4 140 000	15 800	6040 g
Nach 6 Stunden	—	88 »	5 180 000	21 600	—
26. XI. 1915	intrav. 4 Larven	68 »	3 660 000	—	—
29. XI. 1915	» 4 »	—	—	—	—
1. XII. 1915	» 4 »	87 %	5 940 000	22 400	—
16. XII. 1915	» 5 »	80 »	4 400 000	32 000	5500 g
24. XII. 1915	—	83 »	4 920 000	14 600	—
3. I. 1916	—	80 »	5 380 000	19 800	—
14. I. 1916	intrav. 4 Larven	86 »	5 500 000	16 800	—
15. I. 1916	» 4 »	86 »	5 560 000	17 500	5200 g
24. I. 1916	» 12 »	87 »	5 040 000	13 600	—
Nach 6 Stunden	—	80 »	4 580 000	14 000	—
25. I. 1916	—	83 »	4 950 000	13 000	5500 g

In den Blutausstrichen weder Polychromasie noch Anisocytose oder Erythroblasten.

Es ist demnach auch bei dem obigen Hunde zu keiner stärkeren Anämie gekommen, nach der auf die erste Injektion folgenden Senkung erfolgte rasche Regeneration. Zum Schluß resultiert ein etwas geringerer Hämoglobinwert bei ursprünglichem Erythrocytenwert (Erniedrigung des Färbeindex!).

Vergleicht man diesen im wesentlichen negativen Ausfall der Versuche mit dem Ergebnis unserer an Pferden vorgenommenen Injektionen von nativen, wässerigen Larvenextrakten, die zur schwersten perniziösen Anämie geführt hatten (vgl. a. a. O.), so kommen zur Erklärung zunächst zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder ist die hämolytische Wirkung der Larvenextrakte, speziell des hämolytischen Teiles, eine für das Pferd spezifische, oder aber die oben am Kaninchen und Hund geprüfte, in vitro hämolytische Substanz ist nicht der ätiologische Faktor bei der Entstehung der perniziösen Anämie der Pferde. Gegen erstere Möglichkeit spricht der Umstand, daß in vitro die hämolytische Wirkung der Larvenextrakte für die verschiedenen Blutkörperchenarten keine wesentlichen Unterschiede erkennen läßt. Es war darum zunächst auf Grund der obigen Versuche wahrscheinlicher, daß **nicht** der seifenartige, **in vitro hämolytische** Teil der Larven die **Anämie** der Pferde erzeugt.

Um diese Frage zu entscheiden, wurden zunächst wässerige Gesamtextrakte der Larven, dann die verschiedenen Fraktionen,

1) D. h. die 4 Larven entsprechende Lipoidfraktion.

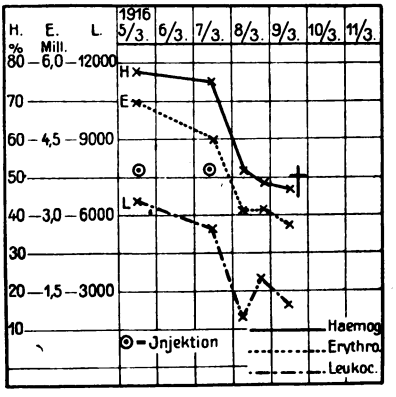
wie sie beim Gang der obigen chemischen Analyse der Larvenextrakte erhalten wurden, auf ihre anämisierende Wirkung am Kaninchen geprüft.

II. Injektion wässeriger Gesamtextrakte.

Kaninchen Nr. 13, schwarz, 1600 g Gewicht.

Die lebenden Larven wurden nach sorgfältiger Reinigung (1 Stunde im Wasserstrahl) mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben, das Filtrat subkutan injiziert.

Datum		Injektion	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
5. III. 1916	vorm.	intrav. 5 Larven	78%	5 180 000	6400	1600 g
	nachm.	» 5 »				
6. III. 1916		—	—	—	—	—
7. III. 1916	nachm.	intrav. 6 Larven	75%	4 500 000	5400	—
8. III. 1916	vorm.	—	52 »	3 120 000	2200	1420 g
	nachm.	—	49 »	3 260 000	3600	—
9. III. 1916		—	47 »	2 720 000	2600	1390 g



Kurve 1. Kaninchen Nr. 13.

Das Tier wurde am 9. III. entblutet.

Im Urin war am 8. und 9. III. die Urobilinogenreaktion mit Ehrlichs Reagens in der Kälte positiv! Das Tier zeigte gegen Ende ausgesprochene allgemeine Schwäche, die Konjunktiven der Augen waren hochgradig blaß.

Die Blutausstriche zeigten vom 7. III. ab wiederholt kernhaltige rote Blutkörperchen und eine gegen Ende stark zunehmende Anisocytose und Polychromasie, z. T. basophile Punktierung der Erythrocyten, starke Verminderung der Blutplättchen.

Sektionsbefund.

1. Makroskopisch.

Organe hochgradig blutleer. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Leber scheint leicht vergrößert, von brauner Farbe, Konsistenz weich.

Milz leicht geschwollen, blutreich. Nieren blaß. Magen und Darm ohne Blutungen. Keine Drüsenschwellungen. Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Knochenmark des Femur weich, von blaßroter Farbe.

2. Mikroskopisch.

Leber. Zentralvenen stark erweitert. Die Leberbalken erscheinen durch ein zwischengelagertes, zellreiches Gewebe an vielen Stellen wie auseinandergedrängt. Die Anordnung dieses Gewebes ist eine herdförmige, am intensivsten in der Peripherie der Acini. Keine Beziehung zum Lebergewebe erkennbar. Außerdem längs der periportalen Gefäße starke zelluläre Anhäufungen. Bei starker Vergrößerung sieht man eine netzförmige Grundsubstanz, in der die Zellen liegen. Die meisten Zellen haben einen runden, homogenen Kern und einen schmalen Protoplasmasaum, daneben liegen andere größere mit gelapptem Kern, sowie Zellen mit intensiv rotgefärbtem Protoplasma und Kernabschnürungen. Ferner vereinzelte granulierte Leukocyten. Außerdem sehr viel freies und von den Zellen aufgenommenes Pigment. Vereinzelte Übergänge von Endothelien in die genannten Zellgruppen. Die um die periportalen Gefäße gelagerten Zellen haben den gleichen Charakter. Deutliche Hämosiderose. Verfettung mäßigen Grades. Die Leberzellen zum Teil degeneriert, vakuolisiert, verfettet. In den Ausstrichpräparaten: Zahlreiche polymorphkernige Leukocyten, Myelocyten, große basophile mononukleäre Zellen, Normoblasten.

Milz. Follikel klein, locker gefügt, Pulparäume von zahlreichen, oft in Gruppen liegenden myeloiden Elementen erfüllt: Myelocyten, Normoblasten, azidophil granulierten Zellen, daneben Detritus, Pigmentzellen.

In den Ausstrichpräparaten ebenfalls Normoblasten, Myelocyten, mit azidophiler und basophiler Granulation, zahlreiche polymorphkernige Leukocyten.

Knochenmark. Reines Zellenmark, viele Normoblasten, Megaloblasten, Megalocyten, Knochenmarksriesenzellen, Mastzellen. Im Ausstrich desgleichen.

Nieren. Deutliche epitheliale Degeneration.

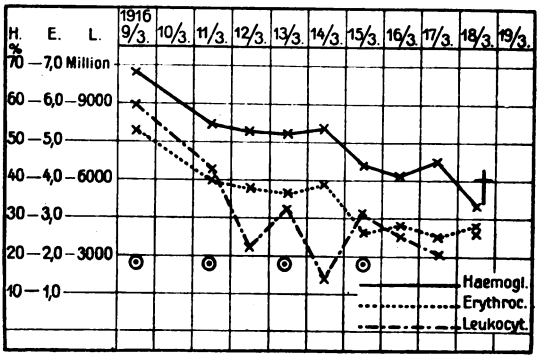
Es ist demnach in überraschend kurzer Zeit nach Injektion des wässerigen Gesamtextraktes von nur 16 Larven (wässeriger Gesamtextrakt) zu einer rasch fortschreitenden Anämie gekommen (vgl. Kurve 1). Die Erythrocytenzahl ist relativ stärker vermindert als der Hämoglobingehalt, d. h. der Färbeindex wird größer als 1, wie dies besonders aus der obigen Kurve hervorgeht. Ausgesprochene Leukopenie. Normoblasten, Anisocytose, Polychromasie, basophile Punktierung. Hochgradige myeloide Umwandlung in der Leber und Milz. Verfettung und Parenchymdegeneration. Auffallend ist die überaus rasche Entstehung dieser hochgradigen Veränderung im Verlauf von 4 Tagen.

Der obige Versuch wurde mit drei weiteren Kaninchen wiederholt. In allen Fällen stellte sich rasch eine progrediente Anämie ein. Ein weiteres Beispiel sei hier angeführt:

Kaninchen Nr. 16, grau.

Datum	Injektion	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
9. III. 1916	intravenös 6 Larven	68 %	5 380 000	9000	1670 g
11. III. 1916	» 6 »	55 »	4 020 000	6200	1620 »
12. III. 1916	—	53 »	3 860 000	3200	1510 »
13. III. 1916	intravenös 4 Larven	52 »	3 620 000	4800	1620 »
14. III. 1916	—	54 »	3 960 000	1800	1510 »
15. III. 1916	intravenös 3 Larven	44 »	2 660 000	4600	1510 »
16. III. 1916	—	41 »	2 800 000	3600	1520 »
17. III. 1916	—	45 »	2 580 000	3000	1410 »
18. III. 1916	—	33 »	2 840 000	4400	1400 »

Exitus.



Kurve 2. Kaninchen Nr. 16.

Die Blutausstriche zeigten vom 12. III. ab wiederholt kernhaltige rote Blutkörperchen und eine besonders gegen das Ende sehr deutlich werdende Polychromasie, Anisocytose und zum Teil basophile Punktierung der Erythrocyten. Blutplättchen vermindert.

Sektionsbefund.

1. Makroskopisch.

Organe hochgradig blaß. Keine Blutungen. Leber leicht geschwollen, blutreich, Konsistenz weich. Milz ebenfalls leicht geschwollen, blutreich, weich. Nieren blaß. Keine Drüsenschwellungen. Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Knochenmark hellrot, weich.

2. Mikroskopisch.

Leber. Zwischen den einzelnen Leberbalken ein ungemein zellreiches Gewebe, durch das die Leberbalken an einzelnen Stellen auseinanderge-

drängt scheinen. Die Gesamtheit dieses zwischengelagerten Gewebes erinnert außerordentlich an Knochenmarksgewebe, namentlich dadurch, daß nicht eine Zellform sondern zahlreiche, vor allem auch granulierte Zellen (Myelocyten) vorhanden sind. Die meisten Zellen besitzen ein Protoplasma, dessen Färbung sich von dem Rot der Blutkörperchen unterscheidet. Einzelne zeigen allerdings die gleiche Färbung. Die stark rot gefärbten Zellen zeigen zum Teil starke Fragmentierung der Kerne (Kernzerfall der Erythroblasten). In den basophilen Zellen zum Teil Radkerne, Maulbeerkerne, Kranzkerne und eingebuchtete Kerne. Sehr starke zelluläre Anhäufungen längs der periportalen Gefäße. Starke Hämosiderose. Starke Degeneration der Leberzellen. Im Ausstrich zahlreiche Lymphoidzellen, Myelocyten, Normoblasten und polymorphkernige Leukocyten.

Milz. Follikel klein, Pulpa sehr zellreich, von massenhaft größeren Lymphoidzellen, Myelocyten und polymorphkernigen Leukocyten angefüllt. Viel Pigment. Gefäße erweitert. Im Ausstrich neben kleinen Lymphocyten zahlreiche basophile große mononukleäre Zellen, pigmenthaltige Zellen, Myelocyten, Normoblasten.

Knochenmark. Dichtes Zellmark, sehr zahlreiche Knochenmarksriesenzellen, viele Normoblasten, mäßig viel Pigment. In den Ausstrichen desgleichen.

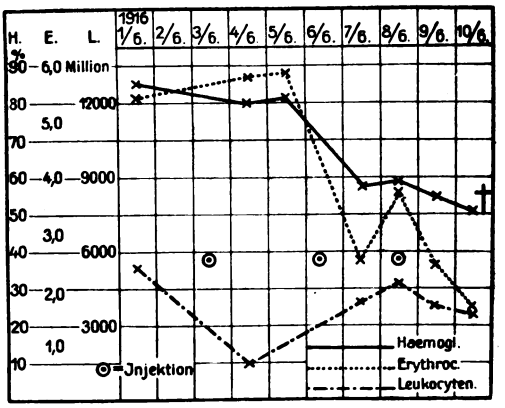
Nieren. Starke epitheliale Degeneration.

Es ist demnach auch in diesem Falle in der kurzen Zeit von 9 Tagen nach subkutaner Injektion von 19 Larven zu einer rasch fortschreitenden Anämie gekommen (vgl. Kurve 2). Auch in diesem Falle ist der Färbeindex gleich bzw. höher als 1. Ausgesprochene Leukopenie. Normoblasten, Anisocystose, Polychromasie, basophile Punktierung der Erythrocyten. Hochgradige myeloide Umwandlung in der Leber und Milz. Verfettung und Parenchymdegeneration.

Noch ein weiterer Fall möge die Entstehung einer schweren Anämie nach Injektionen wässeriger Larvenextrakte zeigen:

Kaninchen Nr. 41, hellgrau.

Datum	Injektion	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
1. VI. 1916	—	85 %	5 400 000	5600	1660 g
3. VI. 1916	intravenös 7 Larven	—	—	—	—
4. VI. 1916	—	80 %	5 800 000	1500	—
5. VI. 1916	—	81 »	5 920 000	1800	—
6. VI. 1916	intravenös 4 Larven	—	—	—	—
7. VI. 1916	—	57 %	2 520 000	4200	—
8. VI. 1916	intravenös 3 Larven	59 »	3 800 000	4600	—
9. VI. 1916	—	55 »	2 640 000	4000	—
10. VI. 1916 Getötet.	—	52 »	1 760 000	3800	1190 g



Kurve 3. Kaninchen Nr. 41.

Die Blutausstriche zeigten vom 7. VI. ab wiederholt kernhaltige rote Blutkörperchen und eine besonders gegen Ende sehr deutlich werdende Anisocytose und Polychromasie der roten Blutkörperchen. Das Tier zeigte gegen Ende hochgradigen Kräftezerfall. Die Konjunktiven der Augen sehr blaß.

Sektionsbefund.

1. Makroskopisch.

Innere Organe sehr blaß, Leber braun, Konsistenz etwas erweicht. Milz leicht geschwollen. Nieren, Herz und Lungen makroskopisch ohne Besonderheiten. Keine Blutungen. Knochenmark weich, hellrot.

2. Mikroskopisch.

Leber. Die Ausstrichpräparate sehr zellreich. In der Mehrzahl große Lymphoidzellen, ferner Myelocyten, Normoblasten und polymorphkernige Leukocyten. In den Schnitten ein die Leberbalken fast verdrängendes Zellgewebe. Die Endothelien zeigen an vielen Stellen eine Auftreibung des Protoplasmas, die den Übergang zu Blutzellen wahrscheinlich macht. Deutliche Hämosiderose. Starke Verfettung und Parenchymdegeneration der Leberzellen. Kapillaren stark mit Blut überfüllt. Die Leberbalken liegen an einzelnen Stellen wie eingescheidet in Blut.

Milz. In den Ausstrichpräparaten neben den zahlreichen kleinen Lymphocyten auffallend viel größere Zellen von Myelocytencharakter, zahlreiche Normoblasten. Im Schnitt entsprechende Pulpawucherung, die Follikel klein. Sehr viel freies Pigment.

Knochenmark. Sehr zellreiches, in erster Linie aus ungranulierten Zellen bestehendes Mark. Sehr viele Knochenmarksriesenzellen.

Nieren. Deutliche epitheliale Degeneration.

Auch in diesem Falle ist es demnach in der kurzen Zeit von 10 Tagen zu einer stark progredienten Anämie gekommen (vgl. Kurve 3). Besonders auffallend ist bei diesem Kaninchen die sehr starke Er-

höhung des Färbeindex. Auch in diesem Falle wieder Anisocytose, Polychromasie der Erythrocyten und dauernde Leukopenie. Die extramedulläre Blutbildung in der Leber und Milz erreicht die gleichen Grade wie in den beiden obigen Versuchen.

Aus den oben angeführten Tierversuchen folgt, daß es, im Gegensatz zu den anfangs mit in vitro hämolytischem Larventeile angestellten Versuchen, leicht gelingt, mit nativen wässerigen Gesamtextrakten der Larven in kurzer Zeit eine progrediente Anämie zu erzeugen. Nach kurzer Zeit treten im Gefolge der Injektionen kernhaltige Blutkörperchen auf, Hämoglobin- und Erythrocyten-Zahl nehmen rapid ab. Die Erythrocyten zeigen deutliche Anisocytose und Polychromasie, zum Teil basophile Punktierung. Der Färbeindex bleibt dauernd über eins, ist zum Teil sogar wesentlich erhöht. Die Leukocytenzahl fällt ebenfalls und bleibt fast dauernd unter der Norm, dauernde Leukopenie. Die Veränderungen in den Organen entsprechen ebenfalls in allen Einzelheiten dem bei der perniziösen Anämie der Pferde von mir beschriebenen Befund[1]): Hochgradig rotes, in voller Funktion begriffenes Knochenmark, ausgedehnte myeloide Umwandlung der sekundär blutbildenden Organe, der Leber und Milz, die an einzelnen Stellen direkt an das histologische Verhalten einer leukämischen oder der fötalen Leber in gewissen Stadien der Entwicklung (5.—7. Monat) erinnert. Diese Anämie verläuft also beim Kaninchen im wesentlichen in der gleichen Weise, wie sie früher von uns beim Pferde ebenfalls mit wässerigen Larvenextrakten erzielt wurde, und die typischen histologischen Veränderungen sind hier wie dort die gleichen.

Aus dem obigen negativen Ausfall der Versuche mit der Lipoidfraktion, aus dem positiven Ausfall mit den wässerigen Gesamtextrakten der Larven geht hervor, daß erstere, d. h. die in vitro hämolytisch wirkenden Substanzen, die übrigens zum großen Teile in kolloidaler Form auch in den wässerigen Gesamtextrakten enthalten sind, nicht die Ursache der Anämie sind, sondern daß hierfür eine andere, in den wässerigen Larvenextrakten enthaltene Substanz in Betracht kommt.

Aufgabe der folgenden Versuche war es, die Eigenschaften dieser Substanz festzustellen.

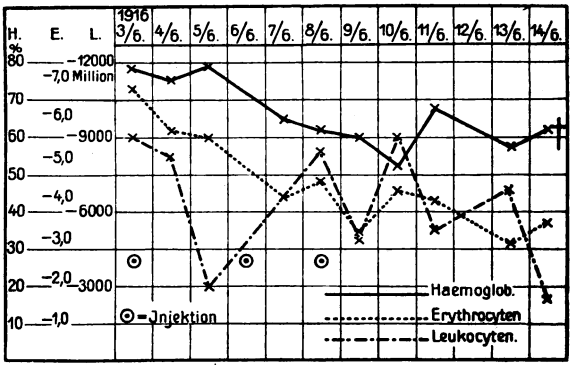
Nachdem sich zunächst im Tierversuche erwiesen hatte, daß 1stündiger Aufenthalt der wässerigen Extrakte bei 58° die anämi-

1) R. Seyderhelm, Über die perniziöse Anämie der Pferde (Beitrag z. vergleichenden Pathologie der Blutkrankheiten). Beiträge z. path. Anat. u. allgem. Pathol. Bd. 58, S. 285—318.

sierende Wirkung der letzteren nicht aufhebt — Kaninchen Nr. 43 wurde in ganz analoger Weise anämisch —, sollte der Einfluß höherer Temperaturen beobachtet werden: Die wässerigen Larvenextrakte wurden zu diesem Zwecke 15 Minuten in kochendem Wasser gelassen, vor der subkutanen Injektion die ausgefallenen Eiweißniederschläge durch Schütteln in möglichst gleichmäßige Suspension gebracht und dann zur subkutanen Injektion auf Kaninchen Nr. 44 verwendet:

Kaninchen Nr. 44, schwarz.

Datum	Injektion	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
3. VI. 1916	intravenös 7 Larven	79 %	6 700 000	9000	1260 g
4. VI. 1916	—	75 »	5 600 000	8200	—
5. VI. 1916	—	79 »	5 560 000	3000	—
6. VI. 1916	intravenös 4 Larven	—	—	—	—
7. VI. 1916	—	65 %	4 080 000	—	940 g
8. VI. 1916	intravenös 3 Larven	62 »	4 320 000	8400	—
9. VI. 1916	—	60 »	3 100 000	5200	—
10. VI. 1916	—	52 »	4 280 000	9000	870 g
11. VI. 1916	—	68 »	3 860 000	5400	—
13. VI. 1916	—	58 »	2 980 000	7500	830 g
14. VI. 1916	—	62 »	3 300 000	2800	—



Kurve 4. Kaninchen Nr. 44.

Da das Tier nahe vor dem Exitus steht, wird es entblutet.

Die Blutausstriche zeigten vom 7. VI. 1916 ab wiederholt kernhaltige rote Blutkörperchen und eine gegen Ende stark zunehmende Anisocytose und Polychromasie, zum Teil basophile Punktierung der Erythrocyten.

Sektionsbefund.

1. Makroskopisch.

Innere Organe blaß, Leber leicht geschwollen, blutreich. Milz nicht vergrößert. Nieren, Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Knochenmark weich, hellrot.

2. Mikroskopisch.

Die ganze Leber ist von starken, periacinären Zellanhäufungen durchsetzt, daneben streifenförmige intraacinäre Zellgruppen. Der Charakter derselben ist der gleiche myeloide wie in den oben beschriebenen Fällen, meist große Lymphoidzellen, Normoblasten, daneben Myelocyten und polymorphkernige Leukocyten. Starke Degeneration der Leberzellen, einhergehend mit Verfettung und Vakuolisierung, Hämosiderose. In den zellreichen Ausstrichen Normoblasten, Lymphoidzellen, Myelocyten usw.

Milz. Deutliche Verkleinerung der Follikel. Im Pulpagewebe, frei oder in Zellen eingeschlossen, viel Pigment, zerfallene rote Blutkörperchen, zahlreiche Gruppen von myeloiden Zellen. In den Ausstrichpräparaten neben den kleinen Lymphocyten zahlreiche basophile große mononukleäre Zellen, Myelocyten, Normoblasten, polymorphkernige Leukocyten.

Knochenmark: Ziemlich viel Knochenmarksriesenzellen, viele Normoblasten, Myelocyten. Gefäße blutreich, Pigment

Niere: Deutliche Epitheldegeneration.

Eine bakteriologische Untersuchung (Dr. Noack[1]) von Blut, Leber und Milz ergab Sterilität.

Es ist also auch mit gekochten wässerigen Larvenextrakten, unter Anwendung der nahezu gleichen Larvenzahl, zur analogen Entwicklung einer fortschreitenden Anämie (vgl. Kurve) und zu den gleichen Organveränderungen gekommen, wie mit den nicht erhitzten Extrakten. Die Erhöhung des Färbeindex ist in diesem Falle besonders deutlich (vgl. Kurve). Die anämisierende Substanz erfährt also durch $^1/_4$ stündiges Erhitzen auf 100° keine Abschwächung ihrer Wirksamkeit.

III. Injektionen von Östrin.

Es wurden darauf die einzelnen Fraktionen, wie sie bei der oben beschriebenen Östrindarstellung (vgl. S. 267) erhalten wurden, auf ihre anämisierende Wirkung am Kaninchen geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß alle diejenigen Fraktionen, die das Östrin enthalten, anämisierende Wirkung besitzen. Der Niederschlag, der beim Zusatz der gleichen Menge absoluten Alkohols zum 50%igen alkoholischen Larvenextrakt entsteht und das Östrin enthält, besitzt anämisierende Wirkung, löst in vitro hingegen keine Blutkörperchen auf. Das Filtrat, die etwa 80%ige alkoholische Lösung, enthält die oben genannten Lipoidsubstanzen, vor allem Seifen, entfaltet in vitro Hämolyse, besitzt aber, wie wir oben zeigen konnten (vgl. S. 290 u. f.), keine wesentliche anämisierende Wirkung.

1) Herrn Dr. Noack (mediz. Klinik), der zahlreiche bakteriologische Untersuchungen für diese Arbeit ausführte, sei auch an dieser Stelle hierfür bestens gedankt.

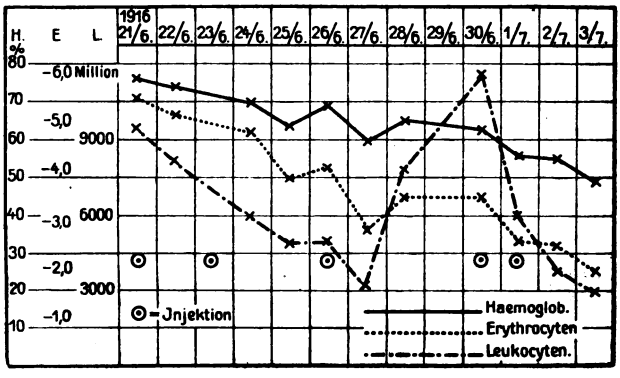
Löst man den obigen Alkoholniederschlag in wenig Wasser, fällt mit basischem Bleiazetat, verfährt zur Entfernung des Bleis, wie oben angegeben (vgl. S. 267), so erhält man abermals die anämisierende Substanz in dem Niederschlag. Aus der größeren Anzahl der Tierversuche sei nur der folgende als besonders typisch angeführt:

Kaninchen Nr. 49, silbergrau.

Zur Verwendung gelangte ein Bleiniederschlag, dargestellt aus der wässerigen Lösung eines Alkoholniederschlages (2 malige Bleifällung). Die toxische Wirksamkeit dieser Fraktion war am Kaninchen Nr. 48 erprobt: Es trat die typische Östrinwirkung mit darauffolgendem Exitus unter schweren Paresen und Dyspnoe auf.

Wiederholte intravenöse Injektionen auf Kaninchen Nr. 49.

Datum	Injektion	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
21. VI. 1916	intravenös 10 ccm	76 %	5 600 000	9 500	800 g
22. VI. 1916	—	74 »	5 280 000	7 900	—
23. VI. 1916	intravenös 15 ccm	—	—	—	—
24. VI. 1916	—	70 %	4 800 000	6 000	750 g
25. VI. 1916	—	64 »	3 800 000	4 800	—
26. VI. 1916	intravenös 15 ccm	79 »	4 160 000	4 700	720 g
27. VI. 1916	—	60 »	2 840 000	3 300	770 »
28. VI. 1916	—	65 »	3 560 000	7 900	800 »
30. VI. 1916	intravenös 5 ccm (neue Fällung)	63 »	3 600 000	12 500	—
1. VII. 1916	intravenös 8 ccm	56 »	2 640 000	6 100	—
2. VII. 1916	—	55 »	2 550 000	3 800	—
3. VII. 1916	—	50 »	1 950 000	3 000	750 g



Kurve 5. Kaninchen Nr. 49.

In direktem Anschluß an die einzelnen intravenösen Injektionen trat eine mehr oder minder heftige Allgemeinreaktion (Dyspnoe, Paresen) auf

Die Blutausstriche zeigten vom 25. VI. 1916 ab wiederholt kernhaltige rote Blutkörperchen und eine gegen Ende stark zunehmende Anisocytose und Polychromasie, zum Teil basophile Punktierung der Erythrocyten.

Das Tier wurde nach einiger Zeit getötet.

Sektionsbefund.

1. Makroskopisch.

Organe hochgradig blaß, Leber bräunlichgelb. Der Gallenblaseninhalt von hellgelber Farbe. Konsistenz weich. Milz auffallend klein, Gewicht 170 mg. Keine Blutungen. Nieren, Herz und Lungen ohne sichtbare Veränderung. Knochenmark hellrot, weich.

2. Mikroskopisch.

Leber: Die ganze Leber erscheint durchsetzt von zahlreichen zelligen Elementen, die an einzelnen Stellen die Leberbalken auseinanderdrängen. Auch in diesem Falle lassen sich extravaskuläre, periportale Herde, aus Myelocyten und Leukocyten bestehend, einerseits und intrakapillär gelegene Zellhaufen andererseits, aus Lymphoidzellen und zahlreichen Normoblasten bestehend, unterscheiden. Letztere bieten wiederum das Bild starker Kernfragmentierung. Man sieht Randkerne, Kranzkerne, Maulbeerkerne und eingebuchtete Kerne. An einigen Stellen erscheint das Grundgewebe wie ausgepinselt. Die Endothelien scheinen an vielen Stellen in die zwischengelagerten Blutzellen überzugehen. Starke Hämosiderose. Deutliche Leberzellendegeneration. Es finden sich vereinzelte Herde, in denen die Leberzellen fast total verfettet sind, so daß diese Stellen im übrigen Gewebe wie helle Lücken hervortreten. In den Ausstrichpräparaten fällt ebenfalls der enorme Zellreichtum auf, meistens große Lymphoidzellen, ferner Normoblasten und granulierte Zellen (Myelocyten und Leukocyten).

Milz: In diesem Falle erscheinen die Follikel besonders hochgradig reduziert, einzelne sind nur als ganz kleine Reste zu erkennen. Die oben erwähnte Verkleinerung der Milz beruht also direkt auf einem Follikelschwund. Stark gewucherte, myeloide Elemente und Normoblasten enthaltende Pulpa. Viel Pigment. Die Endothelzellen sind zum Teil auffallend groß. In den Ausstrichpräparaten das gleiche Bild.

Knochenmark: Reich an Normoblasten und größeren Lymphocyten ähnlichen Zellen (Lymphoidzellen), daneben Myelocyten und Leukocyten.

Nieren: Starke epitheliale Degeneration.

Der Verlauf der Anämie bei diesem Kaninchen unterscheidet sich in nichts von dem bei den obigen Tieren, denen wässerige Larvenextrakte injiziert wurden (vgl. Kurve). Auch hier erhöht sich der Färbeindex über die Norm. Normoblasten treten im Blut auf, gegen Ende seltener werdend. Eine deutliche Anisocytose, Polychromasie und Poikilocytose kommt zur Entwicklung und wird gegen Ende besonders hochgradig. Auch in diesem Falle findet sich eine ausgesprochene Leukopenie. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen entsprechen in vollem Umfange den in den obigen Fällen

erhaltenen histologischen Bildern. Hochgradige extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz. Starke Hämosiderose in der Leber und Milz. Parenchymdegeneration und Verfettung. Bemerkenswert ist in diesem Falle das Fehlen einer stärkeren Gewichtsabnahme, wie sie in den obigen Fällen bei Verwendung von wässerigen Gesamtextrakten erhalten wurde. Offenbar kommt dort die Wirkung anderer, wahrscheinlich Eiweißnatur besitzender Substanzen mit zur Wirkung, die bei der Verwendung von gereinigtem Material ausbleibt.

Im Verlauf weiterer analoger Versuche stellte sich heraus, daß die anämisierende Substanz in allen Fraktionen nachweisbar war, in denen sich nach der obigen Darstellung das Östrin fand. Unter anderem erwies sich auch der Quecksilberniederschlag anämisierend. Ferner gingen durchweg allgemeine Gift-, d. h. Östrinwirkung, und Beeinflussung des Blutbildes Hand in Hand. Im Anschluß an die schwerere neurotoxische Wirkung trat auch die stärkere Blutkörperchensenkung ein. Diese durchgehende Analogie im physikalisch-chemischen Verhalten sowie in den toxischen Wirkungen, die Unmöglichkeit, neurotoxische und anämisierende Komponente auf Grund irgendeiner Verschiedenheit im physikalischen oder chemischen Verhalten zu trennen, zwang zu der Annahme, daß das Östrin, das eigentliche tierische Gift der Larven, nicht nur, wie insbesondere bei der akuten Vergiftung, eine toxische Wirkung auf das Zentralnervensystem, speziell auf das Atemzentrum ausübt, sondern weiterhin bei wiederholter Einverleibung zur Entwicklung einer schweren Anämie führt. Und dies, obwohl das Östrin im Glase auf Blutkörperchen nicht hämolysierend einwirkt. Der hämatologische und pathologisch-anatomische Befund ist dabei der gleiche, wie er bei der in natura vorkommenden perniziösen Anämie der Pferde gefunden wird, und wie er von uns durch Injektion wässeriger Larvenextrakt beim Pferd erzielt worden ist; alle spezifischen Merkmale, insbesondere erhöhter Färbeindex, Anisocytose, Leukopenie, ausgedehnte extramedulläre Blutbildungsherde in der Leber und der Milz lassen sich nachweisen. Ganz im Gegensatz hierzu führt die wiederholte Injektion der in vitro hämolytisch wirkenden Lipoidbestandteile der Larven nur zu einer relativ geringgradigen Anämie, die mit Erniedrigung des Färbeindex und Leukocytose, ohne Anisocytose, Polychromasie usw. einhergeht und nicht myeloide Umwandlung in den Organen bewirkt.

Um mit der Lipoidfraktion der Larven einen geringen Grad einer solchen sekundären Anämie zu erzielen, bedarf es einer Menge, die bis zu 100 Larven und mehr entspricht, wie z. B. beim Kaninchen

Nr. 11 (vgl. S. 291). Eine einmalige Injektion der Lipoidfraktion von 10 Larven (vgl. Kaninchen Nr. 1, S. 292) ruft eine in den folgenden Stunden deutlich werdende Senkung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte hervor, die aber nach 24 Stunden wieder abgeklungen ist. Demgegenüber genügten vom wässerigen Gesamtlarvenextrakt in den obigen Versuchen im ganzen 14—19 Larven, um zu der beschriebenen progredienten, primären Anämie zu führen.

Die Analogie zur Bothriocephalusanämie, bei welcher Lipoide, speziell Ölsäure, das anämisierende Moment darstellen sollen, führte zu Beginn dieser Arbeit zu der Fragestellung, ob auch im Falle der Gastrophiluslarvenanämie Lipoide die Ursache sind (vgl. oben S. 290).

Die obigen Versuche haben gezeigt, daß die Lipoidsubstanzen der Larven für die Entstehung der Anämie nicht in Frage kommen, daß vielmehr die Anämie durch das in vitro Blutkörperchen nicht auflösende, spezifische tierische Gift der Larven, das Östrin hervorgerufen wird. Durch die oben erwähnte chemische Bearbeitung der Larvenextrakte lassen sich Östrin und hämolytisch wirkende Lipoidsubstanzen trennen. Aus der folgenden Zusammenstellung geht die Divergenz der beiden Gruppen in bezug auf Hämolyse in vitro und Anämie deutlich hervor. Die einzelnen Fraktionen sind dabei in der Reihenfolge der oben erwähnten Darstellungsweise des Östrins angeführt. Neurotoxische, fieber- und anämisierend wirkende Eigenschaft gehen Hand in Hand. Die in vitro hämolytisch wirkende Fraktion trennt sich in der Konzentration von 80%igem Alkohol vom Östrin und bewirkt keine, bzw. keine wesentliche Anämie:

Fraktion	Östrinwirkung			Lipoide
	Neurotoxische Wirkung	Fieberwirkung	Hämolyse in vivo (Anämie)	Hämolyse in vitro
In Wasser löslicher Larventeil	+	+	+	— (da durch andere Larvenbestandteile gehemmt)
In 50%igem Alkohol löslich	+	+	+	+
In 80%igem Alkohol löslich	—	—	—	+
In 80%igem Alkohol gefällt	+	+	+	—
Durch Bleilösung gefällt	+	+	+	—
Durch Quecksilberlösung gefällt	+	+	+	—

Anhang.

Die osmotische Resistenz der Erythrocyten.

Durch die interessanten Versuche von Morawitz und Pratt[1]), Itami und Pratt[2]), die durch die Arbeiten von Hanna Hirschfeld[3]) und Rosenthal[4]) bestätigt wurden, ist bekannt, daß sich bei experimenteller Blutgiftanämie (Phenylhydrazin) eine enorme Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen findet, eine Steigerung, die von manchen Autoren als der Ausdruck einer enormen Stromavermehrung angesehen wird. Die Resistenz der Blutkörperchen bei der perniziösen Anämie des Menschen ist in den meisten Fällen gegenüber der Norm ebenfalls erhöht. Nicht publizierte, frühere Versuche haben ergeben, daß die Resistenz der Blutkörperchen bei der in natura vorkommenden perniziösen Anämie der Pferde gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, wenn auch nicht beträchtlich, so doch deutlich erhöht ist. Es mußte daher von Interesse sein, wie sich in dieser Beziehung die Blutkörperchen bei der experimentellen, durch Östrin hervorgerufenen Anämie verhalten.

Die daraufhin angestellten Versuche ergaben, daß auch in diesem Falle eine Erhöhung der osmotischen Resistenz zustande kommt. Während normalerweise die Resistenz der Kaninchenerythrocyten minimal bei 0,50, maximal bei 0,32 %iger Kochsalzlösung liegt, erhöhte sich dieselbe bei der experimentellen Östrinanämie auf minimal 0,40, maximal auf 0,28 %ige Kochsalzlösung. Es wurden im ganzen bei vier Kaninchen mit Östrinanämie derartige Bestimmungen ausgeführt, alle mit dem im wesentlichen gleichen Resultat. Vergleichende Untersuchungen über Stromamenge wurden nicht angestellt. Vor jedem Versuche wurde die Resistenz der Erythrocyten des betreffenden Kaninchens geprüft und in den obigen normalen Grenzen liegend gefunden.

F. Die Frage der Übertragbarkeit der Krankheit.

Während die Frage der Entstehung der perniziösen Anämie der Pferde bezüglich der Eigenschaften der Substanz, die sie hervorruft, im vorstehenden Teile ihre befriedigende Lösung gefunden hat, bleibt jetzt nach wie vor unerklärt, warum die perniziöse Anämie der Pferde auf andere Pferde mittels Blut übertrag-

1) Morawitz und Pratt, Münchener med. Wochenschr. 1908, S. 1817.
2) Itami und Pratt, Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 302, 1909.
3) Hanna Hirschfeld, Fol. haem. Arch. IX, S. 554.
4) Rosenthal, Ebenda Arch. X, S. 253. S. im übrigen Literatur bei Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnose S. 77, 1912.

bar ist. In den früheren, in Gemeinschaft mit meinem Vater ausgeführten Untersuchungen[1]) konnte der experimentelle Nachweis erbracht werden, daß die mit wässerigen Gastrophiluslarvenextrakten erzeugte schwere Pferdeanämie durch Blut in der gleichen Weise auf gesunde Pferde übertragen werden konnte, die letzteren tödlich erkrankten, und ihr Blut wiederum beim gesunden Pferde eine Erkrankung hervorrief, andere Tiere hingegen, Kaninchen, Meerschweinchen usw. nicht erkrankten; demnach das gleiche Verhalten, wie bei der in natura beobachteten perniziösen Anämie der Pferde. Und zwar gelang dies auch bei Verwendung von Larven, die von gesunden Pferden stammten! Bezüglich der Einzelheiten sei auf die früheren Arbeiten verwiesen. Hier sei nur nochmals hervorgehoben, daß aus den Untersuchungen von Carré und Vallée, die von v. Ostertag u. a., desgleichen von uns selbst bestätigt wurden, hervorgeht, daß auch das durch Chamberland- und Berkefeldfilter filtrierte Serum die Krankheit überträgt oder, genauer ausgedrückt, einen Krankheitszustand erzeugt, der in vielen Beziehungen dem des Ausgangstieres gleicht. Auf letzteren Punkt wird später näher einzugehen sein.

Die genannten Forscher kamen auf Grund dieses Befundes zum Schlusse, daß ein ultravisibler Mikroorganismus, ein ultravisibles Virus, die Krankheit hervorruft. Durch 1stündige Erhitzung auf 58° verliert das Serum die Fähigkeit, zu übertragen. Eingetrocknetes Serum ist noch nach 7 Monaten wirksam, das Serum soll auch Fäulnis gegenüber eine starke Widerstandskraft besitzen.

Von diesen bekannten Tatsachen ausgehend, suchten wir selbst zu Beginn unserer Versuche (1912) auf Grund vielfacher Beobachtungen, die die Vermutung eines fliegenden Insektes als Zwischenwirt nahelegten, nach einem solchen, und auf Grund der Tatsache, daß in jedem einzelnen Falle von etwa 100 uns zugegangenen Sektionsbefunden Gastrophiluslarven im Magen vorhanden waren, injizierten wir Extrakte der letzteren von dem Gesichtspunkt aus auf Pferde, daß die Larven vielleicht den oben genannten ultravisiblen Erreger enthielten. Dabei zeigte es sich, daß eine einzelne oder einige wenige Injektionen von Larven aus solchen erkrankten Pferden keine perniziöse Anämie beim Versuchspferde hervorrufen, daß sich jedoch durch zahlreiche, oft wiederholte Injektionen von Gastrophiluslarvenextrakten, auch von gesunden Pferden stammend, genau jenes Krankheitsbild erzeugen läßt, wobei sich im klinischen sowie pathologisch-anatomischen Verhalten, einschließlich Übertragbarkeit, voll-

1) Vgl. Literaturangabe S. 254.

kommene Übereinstimmung findet. Die Tatsache, daß einmalige Injektion eines Larvenextraktes — von Larvenmaterial aus krankem Pferde — die Krankheit nicht auslöste, daß vielmehr zahlreiche, jeweilig mit allgemeiner Giftwirkung einhergehende Injektionen nötig waren, sprach gegen die Annahme eines in den Larven enthaltenen Mikroorganismus und sprach für die Wirkung eines chemischen Giftes. Der Beweis hierfür konnte in dieser Arbeit erbracht werden, und zwar zeigte sich, daß nicht Lipoidstoffe, wie man erwarten sollte, sondern ein an und für sich nicht hämolytisch wirkender Bestandteil der Gastrophiluslarven, das Östrin, die Anämie hervorruft.

Um so unerklärlicher ist es zunächst, daß diese anscheinend durch ein chemisches Gift, das Östrin, hervorgerufene Anämie durch Blut auf gesunde Pferde übertragbar ist. Auszuschließen ist dabei von vornherein, daß es sich hierbei um eine Übertragung eines Giftes im gewöhnlichen Sinn, etwa des Östrins, handeln könnte. Denn erstens erfährt das injizierte Östrin im Pferdekörper eine derartige Verdünnung, daß es z. B. in 10 ccm Serum nicht mehr toxisch wirksam wäre. Zweitens verhalten sich Östrin und der »übertragende Teil« des Serums physikalisch-chemisch grundverschieden voneinander. Das Östrin ist thermostabil, in 50%igem Alkohol löslich, das übertragende Agens in Serum wird durch 1stündiges Erhitzen auf 58° zerstört und ist, wie später gezeigt wird, in 50%igem Alkohol nicht löslich.

Wir stehen demnach vor der schwer verständlichen Tatsache, daß ein chemisches, thermostabiles Gift eine Krankheit hervorruft, die ihrerseits durch ein thermolabiles »x« im Serum dieses Tieres auf gesunde Tiere der gleichen Art übertragbar ist.

I. Übertragungsversuche mit Kaninchen.

Wie die oben auf Veranlassung von Herrn Prof. Hofmeister unternommenen Versuche am Kaninchen ergaben, läßt sich auch beim Kaninchen die oben beschriebene schwere Anämie erzielen. Es war daher zu entscheiden, ob die beim Kaninchen experimentell durch Larvenextrakte erzeugte Anämie ebenfalls auf gesunde Kaninchen übertragbar ist. In diesem Sinne wurden die folgenden Versuche angestellt. Leider mußte die Zahl dieser Versuche aus äußeren Gründen beschränkt bleiben und bedarf in Friedenszeiten einer Fortführung. In einem Teil der Versuche wurde Blut, in einem anderen Teil wurden Leber- bzw. Milzstückchen von etwa 0,2 g Gewicht übertragen. Letztere wurden unter sterilen Kautelen in eine Hauttasche am Rücken der Tiere verpflanzt. Die bakteriologischen

Kontrolluntersuchungen wurden wiederum in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Noack ausgeführt.

Der erste Versuch dieser Art wurde mit dem Blute und den Organen des S. 294 beschriebenen, durch Larvenextrakte anämisch gemachten Kaninchen Nr. 13 vorgenommen:

Kaninchen Nr. 14, schwarz, 1350 g Gewicht.

Das Tier erhält am 9. III. 1916 subkutan 5 ccm steril aus der Karotis des Kaninchens Nr. 13 entnommenes, defibriniertes Blut. Der Einfluß der Injektion geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Datum	Injiziert	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
7. III. 1916	—	72 %	6 110 000	9 500	1350 g
9. III. 1916	subkutan 5 ccm Blut von Kaninchen Nr. 13	73 »	6 020 000	7 400	1380 »
11. III. 1916	—	61 »	5 060 000	8 800	—
12. III. 1916	—	63 »	4 860 000	15 400	1330 g
13. III. 1916	—	60 »	4 900 000	11 200	1400 »
14. III. 1916	—	67 »	5 100 000	8 800	1320 »
15. III. 1916	—	63 »	4 800 000	10 200	—
20. III. 1916	—	70 »	3 900 000	8 000	1370 g
23. III. 1916	—	75 »	4 760 000	6 600	—
24. III. 1916	—	60 »	3 550 000	5 000	—
25. III. 1916	kurz vor dem Exitus	35 »	2 500 000	4 500	1210 g

Abends Exitus.

3 Tage nach der Injektion des Blutes zeigte das Tier allgemeine Mattigkeit, war leicht dyspnoisch, im ganzen etwas benommen. Im Urin war die Urobilinogenreaktion stark positiv. In den folgenden Tagen nahm die Mattigkeit zu, das Tier blieb, auf den Rücken gelegt, liegen. Gegen Ende zunehmende allgemeine Schwäche, Konjunktiven hochgradig blaß. Urobilinogenmenge im Urin wechselnd, zeitweise deutlich erhöht.

Im Blutbild anfangs vereinzelte Normoblasten, eine gegen Ende besonders deutlich werdende Anisocytose und Polychromasie.

Die Sektion bot makroskopisch allgemeine Blässe der inneren Schleimhäute, Leber von hellbrauner Farbe, auf dem Durchschnitt blutreich, Konsistenz erweicht. Milz stark geschwollen, dunkel gefärbt, Milzmasse weich. Nieren, Herz und Lungen makroskopisch ohne Besonderheiten. Keine Blutungen.

Mikroskopisch bot die Leber ein überraschendes Bild: enorme Zelleinlagerungen vom gleichen Umfang und vom gleichen Charakter wie bei Kaninchen Nr. 13, starke intraacinäre Wucherung, Myelo- und Erythropoese, starke adventitielle Zellwucherungen. Hochgradige Leberzellendegeneration, Verfettung. Starke Pigmentablagerung. In den Ausstrichpräparaten viele kernhaltige rote Blutkörperchen, Lymphoidzellen, daneben Myelocyten und Leukocyten.

Die Milz bot ein besonders auffälliges Bild: hochgradiger Schwund allen follikulären Gewebes, an einzelnen Stellen sind nur ganz spärliche Reste erkennbar. Die rote Pulpa ist völlig verändert: sie erscheint bei schwacher Vergrößerung wie fast homogen und strukturlos. Es handelt sich, wie man bei stärkerer Vergrößerung erkennt, um eine ungeheure Ansammlung von roten Blutkörperchen, an einzelnen Stellen basophile größere Zellen vom Typus der Lymphoidzellen. Das ganze Bild gleicht im wesentlichen einem Infarkt. Doch die ganze Milz ist gleichmäßig verändert. Pathologisch-anatomisch lag kein Grund zur Annahme eines Infarktes vor.

Knochenmark. In lebhafter Zellregeneration. Wenig Riesenzellen. Viel Pigment.

Nieren. Deutliche epitheliale Degeneration.

Bakteriologischer Organbefund (Leber und Milz). Steril.

Die Übertragung von 5 ccm defibrinierten Blutes von Kaninchen Nr. 13 hat demnach eine schwere, zum Tode führende Anämie zur Folge gehabt, einhergehend mit hochgradiger myeloider Metaplasie in der Leber, einem enormen Blutzerfall in der Milz (unter äußerst starkem Follikelschwund ohne myeloide Metaplasie). Außerdem starke Parenchymschädigung, vor allem in der Leber, weniger ausgesprochen in den Nieren.

Eine weitere Übertragung von diesem Tiere aus wurde nicht vorgenommen.

In der gleichen Weise wurden je ein kleines Leber- und Milzstück des Kaninchen Nr. 13 auf ein gesundes Kaninchen übertragen:

Kaninchen Nr. 15, schwarz, 1680 g Gewicht

erhält in eine Hauttasche steril eingepflanzt je 0,2 g Leber und Milz von Kaninchen Nr. 13. Der Einfluß der Übertragung erhellt aus der folgenden Tabelle:

Datum	Übertragung	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
7. III. 1916	—	81 %	5 150 000	11 500	1680 g
9. III. 1916	subkutan Leber- und Milzstückchen	80 »	5 200 000	12 000	—
11. III. 1916	—	79 »	5 440 000	6 600	—
12. III. 1916	—	54 »	3 200 000	5 400	1500 g
13. III. 1916	—	60 »	3 900 000	8 800	1550 »
14. III. 1916	—	66 »	4 720 000	10 800	1500 »
16. III. 1916	—	55 »	4 040 000	7 600	1520 »
17. III. 1916	—	57 »	4 260 000	9 800	—
20. III. 1916	—	54 »	3 220 000	9 400	1490 g
21. III. 1916	—	48 »	2 480 000	6 000	1420 »
23. III. 1916	—	41 »	2 920 000	6 400	1400 »

Wegen drohenden Exitus entblutet.

Auch dieses Tier zeigte vom 3. Tage ab allgemeine Mattigkeit und Benommenheit. Im Urin deutlicher werdende Urobilinogenreaktion. Gegen Ende zunehmende Mattigkeit, Konjunktiven von wachsartiger Blässe.

In den Blutausstrichen am 12. III. bis 14. III. vereinzelte Normoblasten, vom 17. III. ab deutlich werdende Anisocytose und Polychromasie, nicht so ausgesprochen wie im vorigen Fall.

Die Sektion ergab makroskopisch allgemeine Blässe der inneren Schleimhäute, Leber von gelblich brauner Farbe, Konsistenz erweicht. Milz deutlich vergrößert, weich, Struktur undeutlich. Nieren, Lungen und Herz blaß.

Mikroskopisch in der Leber ausgedehnte Verfettungen. In den Abstrichen zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen und Myelocyten. Wie die Schnitte zeigen, sind diese Elemente meist herdförmig in erweiterten Kapillaren gelegen. Zahlreiche Kernteilungsfiguren dieser Zellen. Die Adventitiazellen sind deutlich gewuchert. Hämosiderose.

Die Milz bietet das Bild einer deutlichen myeloiden Umwandlung. Im Schnitt findet man, entsprechend dem Befunde zahlreicher Myelocyten und kernhaltiger Erythrocyten im Abstrich, viele Blutbildungsherde in der Pulpa.

Knochenmark. Lebhafte Zellregeneration.

Bakteriologischer Befund. Milz steril, Leber: vereinzelte, gramnegative Stäbchen, die sich als Colibazillen erweisen (Verunreinigung?).

Das Resultat dieses Übertragungsversuches ist demnach im wesentlichen das gleiche wie in dem vorigen Versuche, in welchem Blut zur Übertragung gelangte. Auch hier entwickelte sich, einsetzend etwa 48 Stunden nach der Übertragung, eine progrediente, mit fortschreitendem allgemeinen Kräftezerfall einhergehende Anämie, die in der Zeit von 14 Tagen zum Tode des Tieres führte. Auch in diesem Falle ist es in der Leber und der Milz zu ausgedehnter myeloider Metaplasie vor allem in der Leber, weniger ausgesprochen in der Milz gekommen, eine Metaplasie, die in ihrem Umfang nahezu diejenige der Organe des Ausgangskaninchens (Kaninchen Nr. 13) erreicht. Auch in diesem Falle wurde eine weitere Übertragung auf andere gesunde Kaninchen nicht vorgenommen.

Ein weiterer Übertragungsversuch, diesmal ausgehend von einem Kaninchen (Kaninchen Nr. 50), das durch Injektion wässeriger Larvenextrakte, die durch $^1/_4$—$^1/_2$ stündiges Erhitzen in kochendem Wasser behandelt waren, anämisch gemacht war, wurde in der Weise angestellt, daß je ein kleines Milz- und Leberstückchen getrennt auf verschiedene normale Kaninchen übertragen wurden.

Dieser Versuch sei im folgenden auszugsweise angeführt:

Kaninchen Nr. 50, braun, Gewicht 1050 g.

Blutstatus vor dem Versuch:

25. VI. 1916. Hämoglobin: 75%, Erythrocyten: 4960000, Leukocyten: 14900.

Das Tier erhält in der Zeit vom 25. VI. bis 4. VII. den wässerigen Extrakt von 17 G. equi; die wässerigen Extrakte wurden etwa 20 Minuten in kochendem Wasser gehalten, darauf durch Schütteln zu möglichst gleichförmiger Suspension gebracht und subkutan injiziert.

Blutstatus am 5. VII.:

Hämoglobin: 48%, Erythrocyten: 2500000, Leukocyten: 4300, Gewicht 980 g.

Das Tier starb in der Nacht vom 5. VII. auf den 6. VII. Die steril entnommenen Leber- und Milzstücke erwiesen sich bakteriologisch steril.

Die Sektion ergab im übrigen, auch mikroskopisch, das oben wiederholt beschriebene Bild (vgl. Kaninchen Nr. 13, 16, 41), starke myeloide Metaplasie in der Leber (zahlreiche Mitosen) und myeloide Herde in der Milz, lymphoides Mark.

0,2 g Leber- und 0,15 g Milzstückchen wurden getrennt auf Kaninchen Nr. 53 und 54 übertragen. Bei letzteren beiden Tieren war der Einfluß auf das Blutbild der folgende:

Kaninchen Nr. 53, schwarz, 750 g Gewicht.

Das Tier erhält am 6. VII. 1916 subkutan 0,15 g Milz von Kaninchen Nr. 50.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
5. VII. 1916	78%	6200000	6100	750 g
7. VII. 1916	77 »	6150000	7100	760 »
Übertragung.				
8. VII. 1916	62 »	4450000	3400	760 »
9. VII. 1916	65 »	4960000	5900	720 »
10. VII. 1916	70 »	4400000	5800	670 »
12. VII. 1916	69 »	4700000	5200	720 »
17. VII. 1816	69 »	5160000	6000	720 »
10. VIII. 1916	75 »	4800000	8000	700 »
Getötet.				

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab keine myeloide Metaplasie, Kapillaren sehr blutreich. In der Milz die Follikel stark reduziert, die Pulpa sehr zellreich, vereinzelte kleine myeloide Herde. Knochenmark auffallend zellarm.

Kaninchen Nr. 54, schwarz, 850 g Gewicht.

Das Tier erhält am 6. VII. 1916 subkutan 0,2 g Leber vom Kaninchen Nr. 50.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Gewicht
5. VII. 1916	74 %	5 460 000	6400	850 g
6. VII. 1916	73 »	5 350 000	7200	860 »
Übertragung.				
8. VII. 1916	71 »	4 440 000	6600	820 »
9. VII. 1916	60 »	4 010 000	4700	820 »
10. VII. 1916	72 »	3 800 000	4900	750 »
12. VII. 1916	65 »	3 560 000	7800	820 »
13. VII. 1916	68 »	4 600 000	6400	800 »
14. VII. 1916	64 »	3 640 000	4400	810 »
17. VII. 1916	65 »	4 580 000	6700	830 »
18. VII. 1916	69 »	4 680 000	3800	—
⋮				
10. VIII. 1916	68 »	4 760 000	8300	800 g
Getötet.				

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab geringgradige, aber deutliche myeloide Zellinfiltration, hauptsächlich intraacinär, Leberzellendegeneration. Verfettung. In der Milz die Follikel klein, locker gefügt, Pulpa reich an myeloiden Elementen in nesterförmiger Anordnung. Knochenmark relativ zellarm.

Auch in diesem Falle, in dem das Ausgangstier mit gekochtem Larvenmaterial anämisch gemacht war, zeigt sich bei der Übertragnng von Leber- bzw. Milzstückchen auf gesunde Tiere ein deutlicher Einfluß auf das Blutbild und zum Teil auf die sekundär blutbildenden Organe. Der Einfluß war am deutlichsten bei dem Tiere, das Leber erhielt, weniger ausgesprochen und schneller zur Norm zurückkehrend bei dem Tiere, auf das Milz übertragen wurde. Bemerkenswert ist, daß in beiden Fällen eine, wenn auch vorübergehende Leukopenie auftrat, der Färbeindex, vor allem bei Kaninchen Nr. 54, über den Ausgangswert anstieg. Zu einer tödlichen Erkrankung wie in den obigen Übertragungsversuchen kam es bei den beiden Tieren nicht. Besonders hervorgehoben sei, daß zwei Kontrollversuche mit Übertragung von entsprechend großen Leber- bzw. Milzstückchen von normalen Kaninchen keine derartige Beeinflussung des Blutbildes zur Folge hatten.

Die angeführten Übertragungsversuche zeigen, daß auch die durch Larvenextrakte beim Kaninchen erzeugte Anämie durch Blut bzw. Leber- oder Milzstückchen auf gesunde Kaninchen übertragbar ist und hier zu einer tödlich verlaufenden Anämie führen kann, weiter, daß auch die Anämie, die mit gekochtem Material erzeugt ist, übertragen werden kann. Ersteres ist eine Bestätigung unserer früheren mit Pferden vorgenommenen Übertragungsversuche. Während

die Pferdeanämie, die durch Übertragung von Blut larvenanämischer Pferde erzeugt war, ein weiteres Mal mit Erfolg übertragen wurde, konnten derartige fortgesetzte Übertragungen aus äußeren Gründen am Kaninchen zunächst nicht ausgeführt werden. Die Tatsache, daß gekochtes Larvenmaterial eine übertragbare Anämie hervorruft, dient als weiterer Beweis dafür, daß die Substanz, die die Anämie des Ausgangstieres erzeugt und jenes »x« im Serum dieses Tieres, das die Übertragung bewirkt, zwei verschiedene Dinge sind. Das erstere ist das thermostabile Östrin, hingegen ist das »x«, wie mit Sicherheit feststeht, thermolabil, durch 1stündiges Erhitzen auf 58° zerstörbar.

Die Frage nach dem Wesen dieser Übertragbarkeit bleibt zunächst nach wie vor ungeklärt. Vom neuem erhärtet wird durch die obigen Versuche nur die Tatsache, daß die durch das Östrin erzeugte Anämie übertragbar ist und daß das übertragende »x« vom Östrin grundverschieden ist. Die in der Literatur vertretene Anschauung, daß ein thermolabiler, ultravisibler Mikroorganismus die Krankheit erzeugt, dürfte hiermit durch die gesamten obigen Versuche in Frage gestellt sein. Es bleibt jetzt zu erörtern, ob die durch das Östrin erzeugte Krankheit durch einen ultravisiblen Mikroorganismus übertragen wird.

II. Versuche zur Analysierung des übertragenden Agens.

Schon oben wurde die Möglichkeit, daß es sich bei der Serumübertragung um eine Östrinübertragung handeln könnte, von der Hand gewiesen; denn die betreffende Östrinmenge, die hierbei einmalig injiziert würde, ist hierfür zu gering, und die Möglichkeit einer oftmalig fortgesetzten Übertragung der Krankheit von Pferd zu Pferd spricht dagegen. Serienweise Übertragungsversuche wurden mit Erfolg von Carré-Vallée, v. Ostertag und van Es und seinen Mitarbeitern ausgeführt, auch die mit Larvenextrakten erzeugte Anämie konnte von uns 3mal von Pferd zu Pferd übertragen werden. Vor allem aber spricht gegen die Annahme einer Östrinwirkung bei der Übertragung das verschiedene Verhalten von Östrin einerseits und übertragendem Agens andererseits gegenüber Hitzeeinwirkung.

Gegen die Annahme eines ultravisiblen Mikroorganismus bei der Übertragung der Krankheit spricht unter Würdigung der obigen Versuchsresultate die Unmöglichkeit einer Erklärung für die Frage, wie im Verlaufe einer durch ein chemisches Gift entstandenen Anämie im kranken Organismus ein ultravisibler Mikroorganismus auftritt und zur Wirksamkeit gelangt, und daß dieser dann die durch genannte

Gifte erzeugte Krankheit weiter überträgt. Zum mindestens erscheint es von diesem Gesichtspunkt aus fraglich, ob die Übertragbarkeit in diesem Falle in Analogie zu den, andere Krankheiten erzeugenden und übertragenden ultravisiblen Virusarten gesetzt werden darf. Die aus den obigen Versuchen abgeleitete Tatsache, daß das »ultravisible Virus« der perniziösen Anämie der Pferde nicht bei der Entstehung, sondern nur bei der experimentellen Übertragung eine Rolle spielt, ganz abgesehen zunächst von der Frage, welcher Natur dies ultravisible Virus ist, tritt besonders deutlich in den folgenden, im Übertragungsexperiment beobachteten Erscheinungen zutage. Es seien als Beispiel hierfür die interessanten, mit zahlreichen Pferden in Amerika vorgenommenen Übertragungsversuche von L. van Es, E. D. Harris und A. F. Schalk[1]) in Fargo, North Dakota, U. S. A. angeführt, deren gütige Übermittelung ich Herrn Dr. L. van Es verdanke. Die perniziöse Anämie der Pferde, die drüben als »Swamp Fever in Horses« (Sumpffieber der Pferde) bezeichnet wird, ist nach den heutigen Kenntnissen mit unserer perniziösen Anämie der Pferde identisch zu erachten. Die genannten Forscher führten im ganzen 47, meist serienweise, fortlaufende Übertragungsversuche aus. Von diesen 47 Pferden starben, bzw. wurden im moribunden Zustande getötet: 24 (unter diesen ist bei 5 Pferden die Todesursache zweifelhaft), nur leicht erkrankten: 19, der Infektion völlig widerstanden: 4 Pferde. Die ihrer Arbeit beigefügten Illustrationen lassen erkennen, daß die meisten »Versager« nach der zweiten oder dritten Übertragung auftraten. Dieses Verhalten ist, im obigen Zusammenhange betrachtet, auffallend! Besonders wertvoll erscheinen aber die folgenden Feststellungen der genannten Autoren[2]) (S. 321):

»Wenn wir sorgfältig die klinischen Symptome analysieren, so fällt das regelmäßige Vorkommen der Anämie bei den ‚Feld'-Fällen[3]) und das fast regelmäßige Fehlen derselben bei den durch Übertragung erzeugten Fällen auf.« »In keinem einzigen Übertragungsversuche wiederholten sich die Symptome des Ausgangs-Feld-Falles.«

»Wenn wir dies nicht tatsächlich in allen unseren Übertragungsversuchen, die von 6 Feld-Fällen ganz verschiedenen Ursprungs ausgingen, regelmäßig gefunden hätten, würden wir sicher nicht geglaubt

1) L. van Es, E. D. Harris and A. F. Schalk, Swamp Fever in Horses, North Dakota Agricultural Experiment Station (Department of Veterinary Science), Bulletin 94, September 1911.

2) In möglichst wörtlicher Übersetzung wiedergegeben.

3) Mit »field cases« bezeichnen die Autoren die in natura entstandenen Fälle im Gegensatz zu den experimentellen Erkrankungen.

haben, daß die ursprüngliche Erkrankung (the original infection) übertragen wurde[1]), sondern daß irgendein anderes Virus zufällig in unsere Versuche hineingekommen wäre (that some other virus had accidentally interfered with our work). Die dauernde Wiederholung unserer Beobachtungen sowie die Autopsiebefunde schließen jedoch eine solche Schlußfolgerung aus. Es erhebt sich die Vermutung, daß in unseren experimentell erkrankten Fällen gewisse kausale Momente nicht mit zur Geltung kommen (that certain contributory causes are not in operation).«

An einer anderen Stelle (S. 319) wird ebenfalls wieder hervorgehoben:

»Nur in ganz wenigen Fällen kam es bei künstlicher, durch Übertragung erzeugter Erkrankung zu einer merklichen Anämie, und eine große Anzahl der Fälle kam mit normaler, ja zum Teil sogar mit über die Norm erhöhter Erythrocytenzahl zum Exitus.« Ähnliches wurde nach Angabe der genannten Autoren auch von Todd und Wolbach[2]) wiederholt bei ihren Übertragungsversuchen festgestellt. »In einem der letzteren Fälle stieg die Erythrocytenzahl nach der Impfung mit Blut im Laufe von 3 Monaten von $6^1/_2$ auf $8^1/_2$ Millionen«, und die Verfasser fügen hinzu, »wenn nicht die zeitweisen Temperaturanstiege im Anschluß an die Impfung aufgetreten wären, wäre die Frage erlaubt gewesen, ob überhaupt eine Übertragung des Sumpffiebers stattgefunden hat.«

Aus diesen interessanten, umfassenden Beobachtungen der amerikanischen Forscher geht hervor, daß die Übertragbarkeit bei der in Frage stehenden Erkrankung in ihrem »Mechanismus« etwas Besonderes, von der Norm abweichendes darstellt, was im Rahmen des oben Gesagten von Bedeutung erscheint.

Ähnliche Beobachtungen bei der experimentellen Übertragung der Krankheit durch Serum wurden auch in Deutschland, z. B. von J. Hempel[3]) gemacht. Während die Mehrzahl der mit Serum kranker Tiere gespritzten Pferde an Anämie erkrankten, trat bei einigen eine Zunahme von Hämoglobin und Erythrocyten auf, wie z. B. im folgenden Falle:

Pferd Nr. 3.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten
29. I. 1907	98 %	8 875 000	9278
30. I. 1907	100 ccm von krankem Pferd (Nr. 9)		
18. II. 1907	101 %	9 401 600	10 423
22. II. 1907	140 »	15 520 000	—

Dabei traten gleichzeitig klinisch alle Symptome (Fieber usw.) auf, wie sie bei der perniziösen Anämie der Pferde wahrgenommen werden.

1) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

2) Todd und Wolbach, The swamp fever of horses. The Journal of medical Research. Vol. 24, S. 213. Boston 1911.

3) J. Hempel, Beiträge zur Kenntnis der ansteckenden Anämie der Pferde. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere Bd. V, S. 381, 1908.

Es lag nahe, die Eigenschaften des übertragenden »x« im Serum näher zu untersuchen, und zwar, da bakteriologisch nichts festzustellen war, auf chemisch-physikalischem Wege neue Eigenschaften dieses »x« aufzufinden. Bei diesen Versuchen wurde Serum von in natura an perniziöser Anämie erkrankten Pferden verwendet. Zunächst wurde das Verhalten des übertragenden »x« in diesem Serum gegenüber Alkohol geprüft:

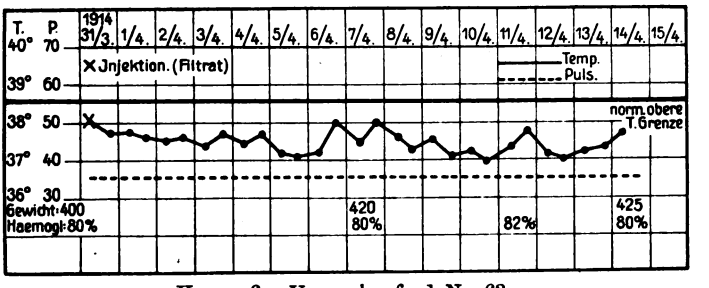
50 ccm Serum von einem perniziös-anämischen Pferde (aus Lothringen) wurden mit der mehrfachen Menge absoluten Alkohols versetzt, die Menge des reichlichen Koagulats auf ein Filter gebracht, bei 37° getrocknet und darauf 10 Tage mit absolutem Alkohol, dann 10 Tage mit Äther auf dem Schüttelapparat extrahiert, unter 2tägigem Wechsel des Extraktionsmittels.

Der absolute alkohol- bzw. ätherlösliche Teil wurde zusammen mit dem ersten Filtrat im Faustschen Trockenapparat bei 40° zur Trockene gebracht und dann in 20 g sterilem Olivenöl durch Schütteln suspendiert.

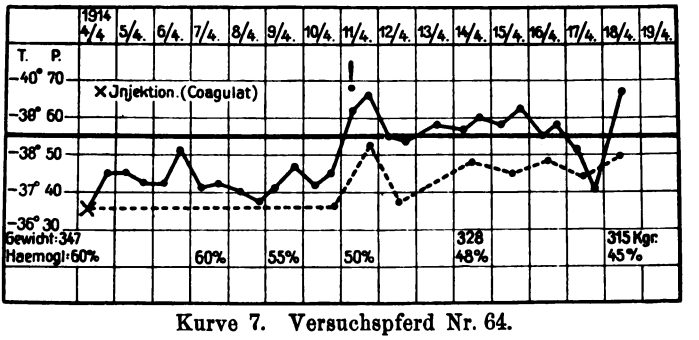
Der von alkohol- und ätherlöslichen Bestandteilen befreite Koagulatrückstand wurde ebenfalls bei 40° getrocknet und dann mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer feinen Aufschwemmung verarbeitet.

Alkoholkoagulat und Alkoholfiltrat des Serums gelangten dann getrennt zur subkutanen Injektion auf gesunde Pferde, das Filtrat auf Versuchspferd Nr. 63, das Koagulat auf Versuchspferd Nr. 64.

Aus den Temperaturkurven geht am besten der weitere Verlauf des Versuches hervor.



Kurve 6. Versuchspferd Nr. 63.



Kurve 7. Versuchspferd Nr. 64.

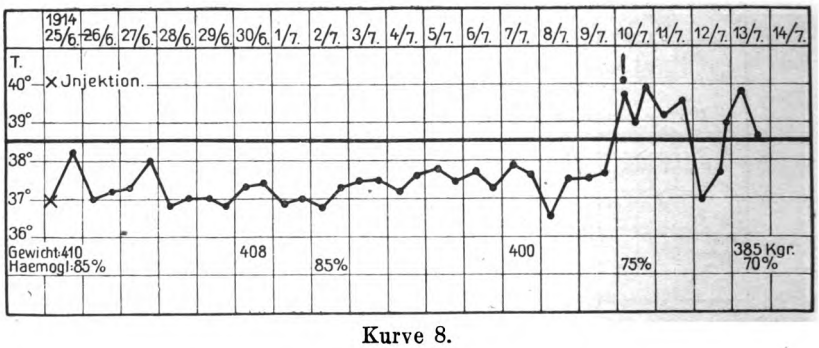
Der Unterschied in der Reaktion der beiden Pferde ist eklatant. Das Tier, das die Injektion vom Alkoholfiltrat erhalten hat (Pferd Nr. 63), ist nicht erkrankt, kein Temperaturanstieg, keine Pulserhöhung, keine Gewichts-, keine Hämoglobinabnahme. Das Tier, das die gesamten Alkoholkoagulate, in erster Linie also die Eiweißkörper des Serums, erhalten hat (Pferd Nr. 64), erkrankt 7 Tage nach der Injektion unter Fieber, schon vorher ist das Hämoglobin gefallen, letzteres sinkt im späteren Verlauf weiter. Das Gewicht fällt ebenfalls. Das Pferd macht im weiteren Verlauf einen schwerkranken Eindruck. Erneute fieberhafte Temperaturanstiege treten auf.

Aus diesem Versuche folgt: das übertragende »x« des Serums wird durch Alkohol mit den Serumeiweißkörpern ausgefällt. Obwohl es im frischen Serum in seiner Eigenschaft als »ultravisibles Virus« die feinsten Poren eines Berkefeldfilters passierte, geht es jetzt in der betreffenden Alkoholkonzentration nicht durch das Papierfilter, sondern bleibt in toto mit dem ausgefällten Eiweißkoagulat auf demselben. Ferner folgt aus dem obigen Versuch, daß die Wirksamkeit des übertragenden »x« durch den 20tägigen Aufenthalt in absolutem Alkohol und Äther (je 10 Tage!) nicht zerstört wird.

Auf Grund der Tatsache, daß das übertragende »x« des Serums mit den Eiweißkörpern koaguliert wird, ohne seine Wirksamkeit zu verlieren, wurde in einem weiteren Versuche die Fällung der Eiweißkörper mit Ammoniumsulfatlösung vorgenommen, und zwar erst in halb-, dann in ganzgesättigter Konzentration. Auf diese Weise wurden Globulin- und Albumin-Fraktion des perniziös-anämischen Serums erhalten. Aus dem folgenden Versuche geht hervor, in welche der beiden Fraktionen das übertragende »x« hineingeht:

Versuchspferd Nr. 70, braune Stute, 400 kg Gewicht.

Das Tier erhält am 25. VI. 1914 subkutan die Globulinfällung von 50 ccm perniziös-anämischen Pferdeserums (aus Lothringen).



Kurve 8.

Das Pferd macht vom 10. VII. ab, wo die erste Fiebertemperatur auftritt, einen schwerkranken Eindruck. In der Folgezeit erneute Fieberanfälle, fortschreitende Gewichts- und Hämoglobinabnahme.

Das Tier erkrankt demnach nach einer Inkubation von 14 Tagen.

Versuchspferd Nr. 72, Rappe (Stute), 435 kg Gewicht.

Das Tier wird im Anschluß an die Injektion 3 Wochen lang täglich 2 mal gemessen. Es treten niemals Fiebertemperaturen auf. Der Puls bleibt dauernd auf 36 pro Minute. Gewicht und Hämoglobin erfahren keine Abnahme. Auch im übrigen treten keine Krankheitserscheinungen auf.

Das Tier erkrankt also nicht.

Aus diesem Parallelversuch folgt, daß das übertragende »x« im Serum der perniziösen Anämie der Pferde durch halbgesättigte Ammonsulfatlösung quantitativ ausgefällt wird. Die Albuminfraktion erweist sich bei subkutaner Verimpfung auf das Pferd als unwirksam. Das übertragende »x« ist in der Globulinfraktion enthalten.

Weitere geplante Versuche am Pferde, die weiteren Aufschluß über die physikalisch-chemischen Eigenschaften des übertragenden »x« im Serum der kranken Pferde geben sollten, mußten infolge Kriegsausbruches unterbleiben.

Diese letzten Versuche beweisen wieder zunächst, daß zwischen dem Östrin und dem übertragenden »x« im Serum ein prinzipieller Unterschied besteht, daß das letztere, das »ultravisible Virus«, sich wie ein Eiweißkörper verhält, thermolabil ist, mit den Eiweißkörpern des Serums durch Alkohol koaguliert wird, des weiteren bei der Fällung mit halbgesättigtem Ammonsulfat in der Globulinfraktion quantitativ ausfällt, Eigenschaften, die dem Östrin nicht zukommen. Das Östrin ist im Gegensatz hierzu thermostabil, wird in 50%igem Alkohol nicht koaguliert und durch halbgesättigtes Ammonsulfat nicht gefällt.

Dagegen erlauben die angeführten Versuche kein abschließendes Urteil über die Natur des übertragenden »x« im Serum, insbesondere die Frage, ob es sich um ein »lebendes« Wesen oder um einen chemischen Körper handelt, ist dadurch nicht ganz entschieden. Auffallend bleibt immerhin, wenn es ein Mikroorganismus wäre, daß 10tägiges Schütteln mit absolutem Alkohol und daran anschließendes 10tägiges Schütteln mit Äther die »Virulenz« nicht zerstört hat, eine Tatsache, die bei Annahme eines lebenden Mikroorganismus nur durch die weitere Annahme von »Dauerformen« erklärlich wäre. Für die ultravisiblen Virusarten ist etwas derartiges bis jetzt nicht bekannt.

Auffallend ist weiterhin, daß ein ultravisibler Mikroorganismus, der durch die feinsten Tonkerzenfilter hindurchgeht, durch Alkohol einerseits, durch halbgesättigtes Ammonsulfat andererseits quantitativ ausgefällt wird, so daß er nicht mehr, auch nicht zu einem geringen Teile, gewöhnliche Papierfilter passiert.

Berücksichtigt man dieses auffallende »chemische« Verhalten des ultravisiblen Virus, zieht man ferner die wichtigen obigen Beobachtungen der amerikanischen Forscher über den grundverschiedenen Verlauf der durch Übertragung entstandenen Erkrankung in Betracht, und erinnert man sich der in unserer früheren Arbeit erwähnten Beobachtungen, daß eine Übertragbarkeit von Pferd zu Pferd in natura keine Rolle spielt, vielmehr die epidemiologischen Beobachtungen dagegen sprechen, vor allem alle in natura erkrankten Pferde Gastrophiluslarven in Magen beherbergen, so fällt es schwer, das »ultravisible Virus« der perniziösen Anämie der Pferde in direkte Analogie zu den übrigen bekannten ultravisiblen Infektionserregern zu setzen. Die Krankheit entsteht nicht durch einen ultravisiblen Infektionserreger, sondern wie oben bewiesen durch das Östrin; das »ultravisible Virus«, das die Krankheit überträgt, tritt in natura niemals als Erreger der Krankheit auf, sondern tritt nur bei der experimentellen Übertragung in Erscheinung.

Es liegt uns fern, uns auf Grund von Vermutungen auf eine bestimmte Theorie festzulegen. Weitere Versuche allein können diese Fragen entscheiden. Hier sei in diesem Zusammenhang nur nochmals die in der ersten Arbeit in diesem Archiv (vgl. Literaturangabe S. 254) geäußerte Möglichkeit erwähnt, daß im Verlauf der durch das Östrin hervorgerufenen Erkrankung ein gegen den eigenen Organismus gerichtetes Stoffwechselprodukt entsteht, das, auf gesunde Pferde übertragen, hier unter Erkrankung der letzteren zur Wirkung kommt und wiederum zur neuen Bildung des gleichen Stoffwechselproduktes Anlaß gibt. Diese Stoffwechselprodukte, d. h. das oben als »x« bezeichnete übertragende Agens, sind nur gegen die eigene Art gerichtet. Es sei diese Auffassung zunächst als Arbeitshypothese aufgestellt. Daneben muß theoretisch die Möglichkeit offen gelassen werden, daß das übertragende Agens von vornherein in den Larven in irgendwelcher Verbindung mit dem Östrin enthalten ist. Dagegen spricht erstens die Tatsache, daß auch die mit gekochten Larvenextrakten experimentell erzeugte Anämie übertragbar ist, das thermolabile ultravisible Virus würde dadurch unwirksam, zweitens, daß einmalige Injektion von Larvenextrakt, der das vermehrungsfähige ultravisible Virus enthält, für die Erzeugung der perniziösen Anämie

genügen müßte. Sowohl beim Pferd wie beim Kaninchen stellt sie sich aber als Folge einer chronischen Vergiftung dar, die nur durch wiederholte Injektionen erzielt werden kann. Durch die oben angeführte Möglichkeit, bei zweckentsprechender Versuchsanordnung auch mit Kaninchen die genannten Fragen bearbeiten zu können, wird einem weiteren Kreise von Autoren als wie bisher das Studium dieser Probleme zugänglich sein.

G. Epikrise.

Unterzieht man die im vorstehenden gewonnenen Kenntnisse einer zusammenfassenden Kritik, so ergibt sich, daß die perniziöse Anämie der Pferde in vieler Hinsicht eine ganz eigenartige Stellung in der Pathologie der Tierkrankheiten einnimmt. Während sie anfangs infolge der im Vordergrunde stehenden Blutarmut, verglichen mit der in der menschlichen Pathologie unaufhaltsam zum Tode führenden perniziösen Anämie, als solche den gleichen Namen erhielt, wurde sie später auf Grund der experimentellen Untersuchungen der französichen Forscher Carré und Vallée, die die Übertragbarkeit der Krankheit mittels Blut auf gesunde Pferde im Experimente nachweisen konnten, als eine Infektionskrankheit, als eine durch ein ultravisibles Virus hervorgerufene Erkrankung angesehen. Sie wird seitdem in der Literatur auch häufig als »infektiöse Anämie« bezeichnet, vor allem in der französischen veterinärmedizinischen Literatur findet sich fast ausschließlich der Name »Anémie infectieuse«. Die Beobachtung, daß sich niemals eine direkte Übertragung von einem Pferd auf das daneben stehende nachweisen ließ, gab dann verschiedentlich zu der Vermutung Anlaß, daß Zwischenwirte, vielleicht Insekten, die Krankheit, d. h. das Virus übertragen. Trotz umfangreichster Untersuchungen, namentlich in Japan und den Vereinigten Staaten, gelang es nicht, einen solchen Zwischenwirt aufzufinden, wenngleich die Möglichkeit, daß fliegende Insekten eine Rolle spielen, immer wahrscheinlicher wurde[1]).

Unsere anfänglich in diesem Sinne unternommenen Versuche, vor allem dann die Feststellung, daß sich in jedem unter etwa 100 Fällen der perniziösen Anämie der Pferde Gastrophiluslarven, d. h. die Larven der Pferdebiesfliege (Oestrus) im Magen der erkrankten Pferde auffanden, führte uns dann zu der in früheren Arbeiten mitgeteilten Tatsache, daß die genannte Krankheit der Pferde durch oftmalige Injektionen wässeriger Extrakte dieser Larven in allen ihren Einzel-

1) Vgl. die ausführliche Besprechung der japanischen Arbeiten in unserer S. 254 unter 3 zitierten Arbeit im Arch. f. prakt. u. wiss. Tierk.

heiten (Fieberverlauf, Anämie, pathologisch-anatomischer Befund und Übertragbarkeit) experimentell erzeugt werden kann. Die damals offen gelassene Frage nach dem näheren Entstehungsmodus der Anämie fand ihre Bearbeitung in der vorliegenden Arbeit.

Abgesehen von den meist beträchtlichen Fiebertemperaturen und der Übertragbarkeit, erinnert die Krankheit aufs erste an die durch den Bothriocephalus hervorgerufene perniziöse Anämie des Menschen. Hier wie da finden sich im Intestinaltraktus Parasiten, die zu einem enormen Blutzerfall beim Wirte führen. In meiner Arbeit über die pathologische Anatomie und Hämatologie dieser Kankheit[1]) wurde der Vergleich mit der menschlichen perniziösen Anämie durchgeführt und diese weitgehende Übereinstimmung vor allem auch im histologischen Befund festgestellt. Es lag die Vermutung nahe, daß auch im Falle der equinen perniziösen Anämie hämolytische Substanzen, aus den Gastrophiluslarven stammend, zu der Anämie führen. Nach Tallquist[2]) sollen direkt wirkende Lipoidstoffe des Bothriocephalus nach vorangegangener Resorption die Anämie durch Auflösung der roten Blutkörperchen bewirken. Weitere Untersuchungen von Faust und Tallquist[3]) zeigten, daß die Ölsäure hierfür in Betracht käme. Tierversuche von Faust[4]) lehrten, daß die subkutane Einverleibung von ölsaurem Natrium bei Kaninchen eine zum Tode führende Anämie hervorruft. Diese Auffassung ist von vielen Seiten nicht unwidersprochen geblieben, z. B. von Krehl[5]), Morawitz[6]) und Naegeli[7]). »Hämolytische Substanzen sind im Organismus weit verbreitet, werden aber offenbar in ihrer Wirkung durch besondere Schutzmaßregeln des Organismus unschädlich gemacht, ihre Isolierung beweist nicht ihre tatsächliche Einwirkung« (Naegeli). Vor allem wird die leichte Hemmung der Seifenhämolyse durch geringste Mengen von Serum, bzw. Cholesterin ins Feld geführt. Projiziert auf unsere Fragestellung, mußte sich hieraus zunächst die Aufgabe ableiten, zu untersuchen, ob sich hämolytische Substanzen in den Gastrophiluslarven finden, welcher Natur sie sind, und ob sie in genetischer Beziehung zur Anämie stehen. Auf Grund der obigen Versuche ergab sich, daß die ge-

1) Vgl. Literaturangabe S. 299.

2) Tallquist, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61, S. 427, 1907.

3) Faust und Tallquist, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 57, S. 375, 1907.

4) Faust, Ebenda. Suppl. Festschr. f. Schmiedeberg S. 171, 1908.

5) L. Krehl, Pathol. Physiologie 8. Aufl., S. 148, 1914.

6) P. Morawitz, Blut u. Blutkrankheiten i. Handb. d. inn. Med. v. Mohr u. Stähelin Bd. IV, S. 196, 1912.

7) O. Nägeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik II, S. 438, 1912.

nannten Larven in der Tat hämolytisch wirkende Substanzen enthalten, und daß letztere Lipoidstoffe, in erster Linie Seifen sind. Es gelang jedoch nicht, durch wiederholte Injektionen dieser hämolytischen Lipoidstoffe beim Kaninchen eine beträchtliche, in ihrem Verlauf auch nur annähernd an die perniziöse Anämie der Pferde heranreichende Anämie zu erzielen. Eine geringe Senkung der Blutwerte trat zwar ein, aber der Färbeindex sank unter die Norm, die Restitutionsfähigkeit war überaus groß, in den Organen fand sich keine Spur einer myeloiden Metaplasie, wie sie für die perniziöse Anämie der Pferde besonders charakteristisch ist. Dagegen ließ sich durch Injektion wässeriger Gesamtlarvenextrakte eine hochgradige, in allen Einzelheiten der perniziösen Anämie der Pferde gleichende fortschreitende Blutarmut beim Kaninchen erzielen. Aus den oben wiedergegebenen Versuchen, in denen Schritt für Schritt die einzelnen chemischen Larvenfraktionen auf ihre anämisierende Wirkung am Tier geprüft wurden, ergab sich dann, daß jene Fraktion, welche das Östrin, wie von uns vorläufig das spezifische tierische Gift der Gastrophiluslarven bezeichnet wurde, enthält, die charakteristische Anämie erzeugt. Auf Grund seiner Unlöslichkeit in 80%igem Alkohol gelang es, eine Trennung des Östrins von den obengenannten hämolytischen Lipoidsubstanzen quantitativ durchzuführen. Letztere lösen Blutkörperchen, bei Ausschluß hemmender Substanzen, wie sie z. B. auch schon in den wässerigen Larvenextrakten wirksam sind, im Reagenzglase komplett. Die geringgradige Anämie, die man mit ihnen erzielen kann — und man bedarf hierzu unter Umständen 100 und mehr Larven —, zeigt den Typus der sekundären Anämie. Das Östrin hingegen läßt die roten Blutkörperchen im Reagenzglase intakt, führt aber im Tierkörper — und hier genügt die 10—20 Larven entsprechende Östrinmenge — zur schweren, fortschreitenden perniziösen Anämie mit allen Einzelheiten der endemischen perniziösen Anämie der Pferde.

Über die Art und Weise, wie und in welchen Organen dieser Vorgang der Hämolyse zustande kommt, läßt sich vorläufig nichts Näheres aussagen. Sie erinnert zunächst an den Vorgang der Genese der experimentellen Anämien mit manchen bekannten Blutgiften, wie dem Toluylendiamin, Pyrodin, Pyrogallol u. a. Diese »indirekten« Blutgifte führen bekanntlich zu schweren Anämien nach Injektion von Dosen, die ebenfalls an und für sich im Reagenzglase die roten Blutkörperchen nicht auflösen. Wie weit im übrigen die Analogie mit diesen Giften geht, ist nicht zu entscheiden.

Das Östrin selbst ist, wenn man es als einheitliches Gift auffassen will, nach unseren Versuchen ein schweres parenchymschädigendes Gift, dessen Wirkung sich bei der akuten Vergiftung auch auf das Zentralnervensystem, in erster Linie auf das Atemzentrum, erstreckt. Toxikologisch erinnert das Östrin in seinen Wirkungen an das Schlangengift einerseits, an gewisse Kapillargifte, wie das Sepsin, andererseits. Eine atropinartige Wirkung, ähnlich wie die des Muskarins, ließ sich niemals nachweisen, wie es überhaupt auch nach seinen chemischen Eigenschaften keinen Alkaloidcharakter aufweist. Aus früheren Versuchen ergab sich seine Antigennatur.

Seine kausale Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde konnte in den obigen Versuchen festgestellt werden. Eine direkte hämolysierende Wirkung geht ihm ganz ab; soweit sie den Larven zukommt, ist sie auf die Anwesenheit von Seifen zurückzuführen.

Ein Vergleich der Genese der Anämie mit bekannten Verhältnissen bei den perniziösen Anämien des Menschen läßt sich nicht ziehen. Die eigentlichen Ursachen der letzteren kennen wir nicht. Es ist dies der erste Fall, daß sich für eine in natura auftretende perniziöse Anämie ein toxisches Agens als auslösende Ursache ansprechen läßt.

Daß im übrigen der perniziösen Anämie der Pferde infolge ihrer »Übertragbarkeit« eine besondere Stelle im System der Anämien zukommt, haben wir in dem entsprechenden Kapitel (vgl. S. 306 u. f.) ausführlich dargetan. Das Wesen dieser »Übertragbarkeit«, die nur im Experiment zutage tritt, und die in natura bei der Verbreitung der Krankheit keine Rolle spielt, entspricht nicht der Übertragbarkeit im gewöhnlichen Sinne einer Infektionskrankheit.

H. Zusammenfassung.

1. Es wird aus den im Magen des Pferdes schmarotzenden Gastrophiluslarven (der Pferdebiesfliege, Oestrus equi) der durch seine akute, nervöse, sekretorische und Fieberwirkung charakterisierte toxische Bestandteil, vorläufig als »Östrin« bezeichnet, in seinem chemischen und physikalischen Verhalten untersucht, seine Kolloidnatur, Thermostabilität, Löslichkeit in Wasser, 50%igem Alkohol, Unlöslichkeit in höher konzentriertem Alkohol, Äther usw., Fällbarkeit durch Blei- und Quecksilbersalze, Nichtfällbarkeit durch Alkaloidreagenzien usw. festgestellt.

2. Es wird die akute toxische Wirkung des Östrins auf das Pferd, Kaninchen und andere Versuchstiere untersucht und seine pyrogene und neurotoxische Wirkung des näheren analysiert.

Beim Pferd kommt es zu allgemeiner Erregung, Schweißausbruch, Diarrhöen, Dyspnoe, Lähmung der hinteren Extremitäten. Der Exitus erfolgt unter allgemeinen Paresen und schwerer Dyspnoe. (Tödliche Dosis etwa 0,00008 g Östrin pro 400 kg Pferd.) Kaninchen reagieren mit Somnolenz, allgemeinen Paresen und Dyspnoe. Keine Sensibilitätsstörungen. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Häufig vor dem Exitus einsetzende Hämoglobinurie. (Tödliche Dosis etwa 0,0004 g Östrin pro 1 kg Kaninchen.) In den Organen, vor allem in der Leber, findet sich eine mehr oder minder schwere Parenchymschädigung. Beim Pferd kommt es, im Gegensatz zum Kaninchen, zu schweren allgemeinen kapillaren Blutungen.

3. Die Frage nach dem näheren Zusammenhang zwischen Gastrophiluslarven und perniziöser Anämie der Pferde, insbesondere nach der Natur der anämisierenden Substanz, wird untersucht. Zweierlei grundverschiedene Bestandteile der Larven besitzen eine Einwirkung auf das Blut und lassen sich durch Fraktionierung mittels Alkohols voneinander trennen.

a) Die alkohollösliche Fraktion, enthaltend die seifenartigen Substanzen und Lipoide:

Sie lösen rote Blutkörperchen im Glase auf. Diese Hämolyse ist am deutlichsten mit Larvenextrakten in 50%igem Alkohol. Alle Eigenschaften der Seifenhämolyse (Hemmung durch Serum, Cholesterin, »Beschleunigungsphänomen«, Thermostabilität usw.) lassen sich nachweisen. Die gleichen seifenartigen Substanzen werden in den Exkreten lebender Larven ausgeschieden.

Intravenöse Behandlung von Kaninchen mit diesen Fettsäuren führt (unter Verwendung relativ großer Mengen, entsprechend über 100[!] Larven) zu geringgradiger sekundärer Anämie ohne extramedulläre Blutbildung.

b) Die alkoholunlösliche Fraktion, das Östrin:

Es löst die roten Blutkörperchen im Glase nicht auf. Wiederholte Injektionen (es genügt unter Umständen das Östrin von 10—20 Larven und weniger!) hingegen führen beim Kaninchen in wenigen Tagen zu schwerer Anämie, die durch Erhöhung des Färbeindex, Polychromasie, Anisocytose, Resistenzerhöhung der Erythrocyten, dauernde Leukopenie, Verminderung bzw. Fehlen der Blutplättchen, hochgradige myeloide Umwandlung in Leber und Milz, Hämosiderose, Parenchymschädigung charakterisiert ist. Die Veränderungen gleichen in allen Einzelheiten der früher durch wässerige Larvenextrakte bei Versuchspferden erzielten Anämie, sowie der endemisch auftretenden perniziösen Anämie der Pferde.

4. Dieser als »Östrin« bezeichneten Endfraktion, die zur genannten schweren Anämie führt, kommt auch die oben erwähnte pyrogene und neurotoxische Wirkung zu.

5. Die mit wässerigen, auch gekochten Larvenextrakten erzeugte Kaninchenanämie erweist sich wie die der Pferde auf gesunde Tiere gleicher Art übertragbar.

6. Diese Übertragbarkeit der Anämie, die ausschließlich im Experiment zutage tritt, spielt bei der Verbreitung der Krankheit keine Rolle; einige Eigenschaften des übertragenden »Virus«: Thermolabilität, Unlöslichkeit im Alkohol, Äther, Fällbarkeit durch halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung, werden unter Verwendung von Serum perniziös-anämischer Pferde und unter Benutzung von Versuchspferden sichergestellt. Danach sind Östrin und übertragendes Virus anscheinend nicht identisch.

7. Es wird aus obigem der Schluß gezogen: Die perniziöse Anämie der Pferde wird nicht durch die von den Gastrophiluslarven in ihren Exkreten ausgeschiedenen, in vitro hämolytischen, seifenartigen Substanzen, sondern durch einen ebenfalls mit den Larvenexkreten abgesonderten, in charakteristischer Weise toxisch wirkenden, rote Blutkörperchen im Glase **nicht** lösenden, alkoholfällbaren Bestandteil (Östrin) erzeugt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I/II.

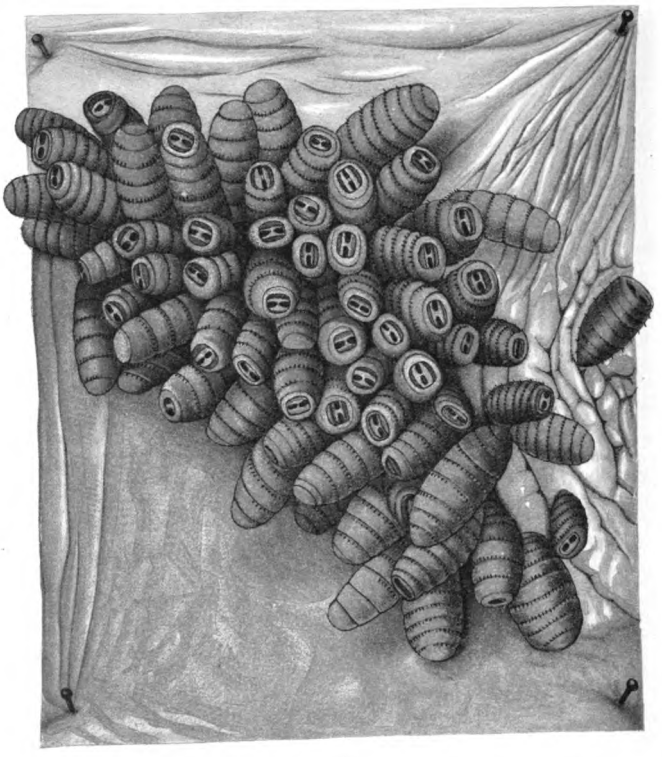
Fig. 1. Gastrophilus equi-Larven in situ, an der Grenze von Cardia- und Pylorusteil des Pferdemagens sitzend, nach eigenem Präparat in Kaiserlingscher Lösung.

Fig. 2. Fliegenstadium von Gastrophilus equi (Oestrus equi), nach Abbildung in Brauer, Monographie der Östriden, Wien 1864.

Fig. 3. Leber von Kaninchen Nr. 16 (vgl. S. 296), stärkere Vergrößerung. Leitz, Okul. 3. Obj. 5. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Intrakapilläre, myeloide Zellnester. Hämosiderose.

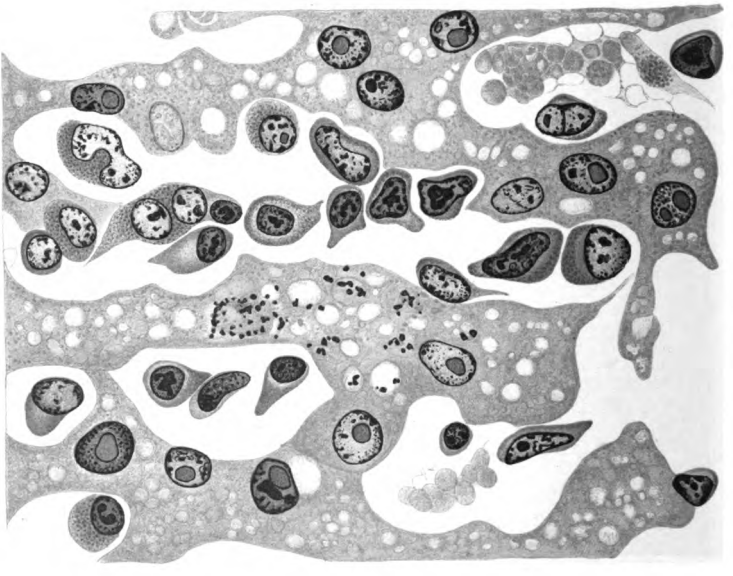
Fig. 4. Die gleiche Leber, Ölimmersion. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Intrakapilläre Nester, myeloide Zellen.

Fig. 5. Milz von Kaninchen Nr. 16. Leitz, Okul. 1. Tubus ausgezogen. Obj. Ölimmersion. Im Zentrum von unten nach oben ziehende myeloide Zellinfiltration.

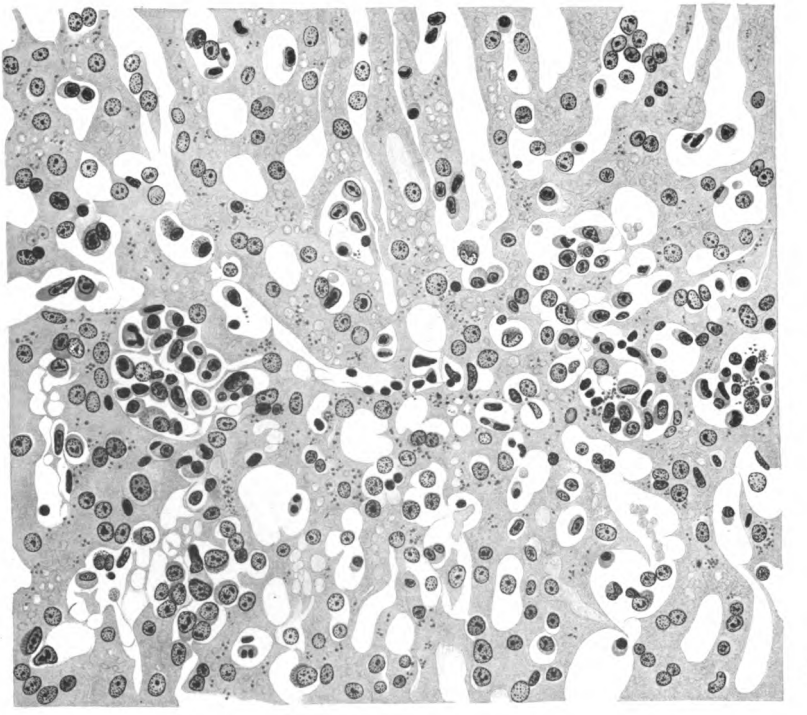


1.

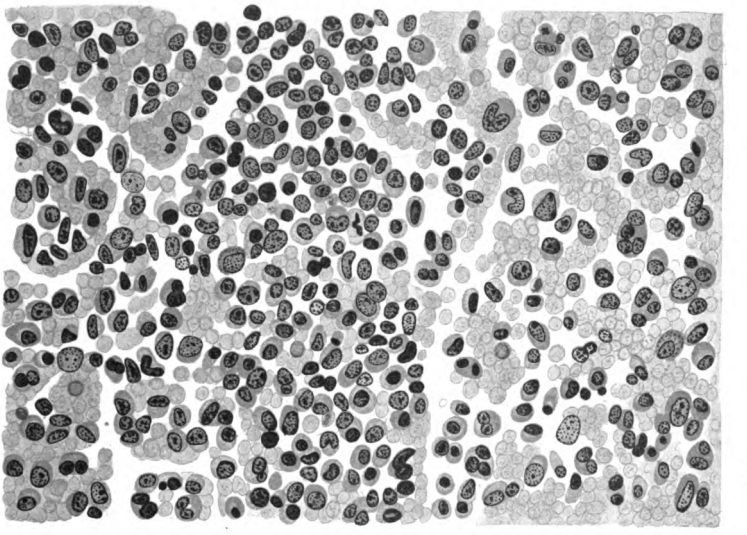
2.



3.



4.



5.

V. Vogel in Leipzig

Lith. Anst. v. F. A. Funke, Leipzig.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Die Mengen der digitalisartig wirkenden Substanzen im Oleanderblatt und die Art ihres natürlichen Vorkommens (Tannoidfrage).

Von

Walther Straub.

(Nach Versuchen von Frl. cand. med. K. Jaffé.)

Seit Schmiedebergs[1]) Untersuchungen weiß man sicher, daß im Oleanderblatt eine Reihe glykosidischer Herzgifte enthalten sind, die in der Qualität ihrer Wirkung den Glykosiden der Digitalis purpurea außerordentlich nahe stehen. Über die Mengen der in den Blättern enthaltenen Aktivsubstanzen ist nichts bekannt, da wie gewöhnlich bei derartigen Giften, die Reindarstellung mit sehr großen Verlusten verknüpft ist. Sollte die Droge aber einmal therapeutisch verwendet werden, so ist die Ermittlung ihrer gesamten Wirksamkeit eine erste Vorfrage. Daß die Pflanze nicht geringe Mengen von Gift enthalten muß, ergibt sich aus den bekannten Angaben der Literatur über tödliche Massenerkrankungen algerischer Soldaten, die an Spießen aus Oleanderholz Fleisch brieten.

In Anlehnung an meine analogen Untersuchungen am Digitalisblatt[2]) habe ich die gesamte Wirksamkeit des Oleanderblattes in den folgenden Mitteilungen mit Hilfe der physiologischen Titrierung an Fröschen zu ermitteln gesucht.

Um bei einer derartigen Untersuchung zu absoluten Werten zu gelangen, ist die Einstellung der gefundenen Wirksamkeiten der Rohextrakte auf die zu ermittelnde Wirksamkeit der in Frage kommenden Reinglykoside nötig. Von diesen stand mir nur ein einziges zur Verfügung, nämlich ein im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim, vor längerer Zeit isoliertes

1) Dieses Archiv 16, 1883, S. 149; dort die ältere Literatur.
2) Ebenda 80, 1916, S. 52.

Glykosid »Oleandrin«, das in feinen Nadeln sehr schön krystallisiert und in der Elementaranalyse die Werte C 67,85 %, H 7,74 % in zwei sehr gut übereinstimmenden Analysen ergab. Das Glykosid, das auch sonst viel Ähnlichkeit mit dem Digitoxin hat, ist wie dieses in Wasser ganz unlöslich, doch lassen sich über absoluten Alkohol haltbare Lösungen mit 50 % Alkohol herstellen, die völlig kochbeständig sind. Mit diesen Lösungen wurde mehrfach vor Jahren und neuerdings wieder ein Titer von 0,000 002 25 nach der absoluten Zeitmethode von Houghton[1]) ermittelt[2]). Neben diesem in geringer Ausbeute erhältlichen Glykosid sind sicher noch mehrere gut wasserlösliche andere, bisher nicht krystallisiert erhaltene Glykoside im Blatt enthalten, wie sie seinerzeit von Schmiedeberg in stark gereinigtem Zustand isoliert wurden. Schmiedeberg vergleicht sie mit dem ja ebenfalls spielend in Wasser löslichen Digitalein. Nach meinen Erfahrungen an der Digitalis purpurea sind die Titer der verschiedenen Reinsubstanzen dieser Pflanze ziemlich nahe bei einanderliegend und jedenfalls von derselben Größenordnung, ich glaube deshalb keinen wesentlichen Fehler zu machen, wenn ich den Titer des oben erwähnten Böhringerschen krystallisierten Oleandrins als den ungefähren Wirkungswert aller im Blatt enthaltenen Glykoside den Berechnungen zugrunde lege.

Das von mir verarbeitete Material waren sizilianische Oleanderblätter[3]), die mir im Jahre 1913 in freundlicher Weise von Herrn Prof. Cervello in Palermo gesammelt wurden. Über die Wertbestimmungsmethode ist nach meinen Veröffentlichungen über Digitalisglykoside hier nichts Weiteres mitzuteilen. Es wurde wie dort an männlichen Grasfröschen die Dosis letalis minima ohne Rücksicht auf eine Zeitdauer ermittelt und diese Menge als F.-D. bezeichnet. Übrigens ist die zur Herbeiführung des tonischen Ventrikelstillstandes im Grenzwert erforderliche Zeit recht kurz und meist nur wenig länger als eine Stunde. Die Wirkung selbst war immer eine reine Herzventrikelwirkung wie bei Digitalisglykosiden. Ich betone das deshalb, weil in der älteren Literatur[4]) Angaben über ein angebliches wirksames Alkaloid in den Blättern vorliegen. Wenn es schon a priori phytochemisch wenig wahrscheinlich ist, daß neben den Glykosiden noch ein Alkaloid in größerer Menge in der Pflanze gebildet

1) Literatur bei Straub, a. a. O.

2) Dieses Glykosid gehört also zu den wirksamsten der Digitalisreihe im weiteren Sinne und steht darin dem amorphen k-Strophanthin nahe.

3) Nach Mitteilung der Firma Böhringer wurde auch aus ihnen das oben erwähnte Oleandrin-6 isoliert.

4) Zitiert nach Schmiedeberg, a. a. O.

wird, so sprechen meine messenden Versuche an den Extrakten und Vergleiche mit der glykosidischen enorm wirksamen Reinsubstanz durchaus dafür, daß die von mir erhaltenen Werte nur auf Rechnung der glykosidischen Substanzen zu setzen sind.

Die Oleanderblätter haben ein sehr derbes Gewebe und eine dicke wachs- und fettdurchtränkte Kutikula. Das Material muß deshalb so fein wie möglich pulverisiert werden. Das wenn nötig noch im Vakuumexsiccator getrocknete Pulver habe ich meistens noch mit Äther im Soxhletapparat entfettet, wobei 7,2 % Extrakt und mit ihm ein großer Teil des Chlorophylls entfernt wird. Die Extraktion mit Äther ist in höchstens 1 Stunde schon praktisch erschöpfend. Ein Verlust an Aktivsubstanz tritt dabei nicht ein. Erst wenn mehrere Stunden mit Äther extrahiert wurde, konnte ich einen übrigens ebenfalls belanglosen Glykosidgehalt von etwa 1 % der Gesamtwirksamkeit des Blattes im Ätherextrakt konstatieren.

Im Vergleich zum Digitalisblatt sind die Oleanderextrakte in Wasser und in Alkohol wenig gefärbt.

Versuche.

Nach den Erfahrungen Krafts[1]) am Digitalisblatt war es angezeigt auch mit dem Oleanderblatt zunächst sehr schonend vorzugehen. Ich habe deshalb wie dieser bei der Digitalis das entfettete Blattpulver zunächst mit der 50fachen Gewichtsmenge kalten Wassers auf der Maschine 6 Stunden lang geschüttelt . Kaltextrakt I.

Darauf abgenutscht und abermals den Trockenrückstand mit der 50fachen Gewichtsmenge kalten Wassers geschüttelt Kaltextrakt II.

Nach abermaligem Abnutschen wurde mit 70 %igem Alkohol geschüttelt . . . . . Alkoholextrakt I.

Und endlich mit absolutem Alkohol mehrere Stunden in der Wärme digeriert . . . . . Alkoholextrakt II.

Das Resultat war folgendes: Ausgangsmenge 2,0 g Blätter in 100 g Wasser. Es enthielten in F.-D. (Froschdosen):

Kaltextrakt I	=	9524 F.-D.
» II	=	840[2]) »
Alkoholextrakt I	=	0 »
» II	=	0 »
zusammen	=	10364 F.-D.

1) Arch. d. Pharmazie 250, 118 (1912).

2) Es ist wahrscheinlich, daß diese 840 F.-D. schon zum größten Teil bei der ersten Extraktion aus dem Blattpulver herausgelöst waren, aber noch im Porenvolum der Masse steckten.

Da sich herausstellte, daß schon die erste Kaltwasserextraktion 93% der Aktivglykoside herausholt, wurde diese allein noch mehrmals mit anderen Blattportionen wiederholt. Es ergab sich:

2. Versuch = 11 111 F.-D.
3. » = 9 524[1]) »
4. » = 9 092[1]) »
5. » = 11 760 »

Im Mittel also 10 192 F.-D. in 2 g Blätterpulver, oder 509 600 F.-D. in 100 g Blätterpulver.

Der Titer des krystallisierten Oleandrins ist 0,000 002 25 g pro Gramm Grasfrosch, demnach enthalten 100 g Blätter 1,1475 g.

Das Resultat dieser Versuche ist in mehrfacher Hinsicht überraschend. Zunächst fällt die große Wirksamkeit des Blattes auf im Vergleich zum Digitalisblatt; in diesem fand ich etwa 200 000 F.-D. pro 100 g Blatt, das Oleanderblatt enthält 500 000 F.-D. also 2,5 mal mehr. An Menge wirksamer Substanz selbst hingegen enthält das Oleanderblatt wahrscheinlich ebensoviel wie das Digitalisblatt, wenn man berechtigt ist den Titer des Oleandrins mit 0,000 002 25 g als Titer aller Oleanderglykoside anzunehmen, nämlich etwa 1,15% gegen etwa 1,0% beim Digitalisblatt.

Sodann ist bemerkenswert, daß bei der Blätterextraktion die wirksamen Glykoside sehr leicht in Wasser löslich sind, so daß das kalte Wasser schon alles extrahiert was überhaupt im Blatt enthalten ist, also auch jenen Glykosidanteil, der in reiner Form im Wasser überhaupt unlöslich ist, wieder im Gegensatz zum Digitalisblatt, dessen wasserunlöslicher Anteil Digitoxin erst durch Extraktion mit starkem Alkohol gewonnen werden kann.

Dabei ist die Wasserextraktion des Oleanderblattes wirklich total erschöpfend, denn die beiden alkoholischen Extrakte erwiesen sich auch am ausgeschnittenen Herzen des Frosches als völlig giftleer, einem Präparat, das nach meinen Erfahrungen noch 100 mal empfindlicher ist als der ganze Frosch.

Dieses eigentümliche Verhalten legt die Vermutung nahe, daß das wasserunlösliche Glykosid aus dem Oleanderblatt durch besondere Umstände herausgelöst wird. Ich werde darauf noch zurückkommen.

Es war möglich, das die Extraktion mit der 50 fachen Gewichtsmenge kalten Wassers schon über das Optimum hinausgeht. Ich habe

1) Die ziemlich großen Unterschiede der Ausbeute zwischen 2, 5 und 3, 4 mögen vom ungleichen Grade der Zerkleinerung der Blätter herrühren.

deshalb das Blattpulver zunächst mit der 25fachen Gewichtsmenge Wasser geschüttelt, abgenutscht und dann ein zweites Mal mit dem 50fachen behandelt, dabei lieferte:

die erste Extraktion	von 2,0 g	Blattpulver	11111	F.-D.
» zweite »	» 2,0 »	»	1785	»
		zusammen	12896	F.-D.

Es geht also noch in den 4%igen Extrakt nahezu die gesamte Menge der wirksamen Substanzen ein. Daß unter diesen Umständen sogar mehr Gesamtwirksamkeit erhalten wird, ist eine Sache für sich, auf die hier noch nicht einzugehen ist.

Extraktion mit Alkohol.

Ich habe weiter die Rolle des Alkohols verschiedener Stärke als Extraktmittel untersucht.

1. 2,0 g Blätterpulver, die an Kaltwasser (s. oben) 10192 F.-D. abgeben, wurden mit 100 ccm Alkohol von 50% auf der Maschine 6 Stunden geschüttelt und lieferten 8330 F.-D.

2. 2,0 g geschüttelt mit 70%igem Alkohol lieferten 7368 F.-D.

3. 2,0 g digeriert mit 70%igem Alkohol lieferten 5000 F.-D.

4. 2,0 g im Soxhletapparat mit absolutem Alkohol extrahiert, lieferten 4608 F.-D.

Je höher also die Konzentration des Alkohols ist, desto schechter sind die Ausbeuten. Das könnte zunächst so gedeutet werden, daß die wirksamen Glykoside in Alkohol sehr viel weniger löslich sind wie in Wasser. Dagegen spricht aber die Beobachtung bei der Soxhletextraktion mit absolutem Alkohol, die die schlechteste Ausbeute lieferte. Hier kann es sich nicht um Löslichkeit schlechtweg handeln, denn nach dem Resultat dieser Extraktion ist die wirksame Substanzmenge überhaupt alkohollöslich, und bei der gewählten Extraktionsart stand Alkohol in unendlicher Menge zur Verfügung. Man müßte also annehmen, daß unter den wirksamen Glykosiden Anteile sind, die in absolutem Alkohol überhaupt unlöslich sind. Diese Annahme bekommt dadurch etwas Stütze, daß nach der Alkoholextraktion mit absolutem Alkohol aus dem getrockneten Blattpulverrückstand mit Wasser noch 750 F.-D. zu gewinnen waren. Es bleibt indessen immer noch ein so großes Defizit gegen den Wert bei der reinen Kaltwasserextraktion, daß ich diese Möglichkeit der Erklärung nicht zu sehr betonen möchte.

In den beiden Versuchen 2 und 3 wurde nach der Alkoholextraktion das Blattpulver nochmals mit 100 ccm Kaltwasser ge-

schüttelt, in beiden Fällen wurde vom Wasser nichts mehr an wirksamer Substanz herausgeholt, trotzdem nach Ausweis der Zahlen der Alkoholextraktion in dieser ein namhaftes Defizit bestand. Ich neige deshalb mehr zu der Annahme, daß der Alkohol entweder Glykosid zerstört[1]) oder es teilweise in eine Form überführt, in der es weder alkohol- noch wasserlöslich ist. Ich möchte diese Erklärungsmöglichkeiten vorerst nur mit Vorbehalt bringen.

Ausbeute bei Verarbeitung größerer Mengen.

Da für die Bereitung größerer Mengen von Wasser- oder Alkoholextrakt die Ausschüttelung nicht gut durchführbar ist, wurde gemessen, wieviel durch weniger intensive Behandlung dem Blatt zu entziehen ist.

100 g Blattpulver, nicht entfettet, werden mit 500 g Wasser unter mehrmaligem Schütteln 12 Stunden stehen gelassen, der Extrakt abgenutscht, der Rückstand abermals mit 500 g Wasser behandelt und dies noch zweimal wiederholt; die vier Fraktionen werden vereinigt und ergaben bei der Auswertung = 369 600 F.-D. statt 509 600 wie ber. Vorher entfettetes Pulver gab 363 600 F.-D.

Die ganz analog durchgeführte Behandlung mit 50% Alkohol, der das Chlorophyll eben noch nicht löst, ergab wie die Wasserbehandlung 363 600 F.-D. Man gewinnt also schon durch die oben beschriebene einfache Behandlung mit Extraktionsmitteln 70% des zu erwartenden. Die wässerigen Extrakte sind sehr dunkel, die alkoholischen hingegen hellgelb.

Ausbeute bei Heißwasserbehandlung.

Für den Digitalisinfus ist durch mich (a. a. O.) ermittelt worden, daß bei der Infundierung eine beträchtliche Menge Aktivglykosid zugrunde geht, so daß der Infus weniger Anteil der wasserlöslichen Glykoside hat, als der erschöpfende Kaltextrakt. Ich habe deshalb auch den Oleanderblätterinfus gemessen.

2,0 g nicht entfetteter Oleanderblätter werden nach der Vorschrift der Pharmakopöe mit 100 ccm Wasser infundiert. Es wurden gefunden 7690 F.-D., statt der berechneten etwa 10000 also ein Verlust von etwa 24% beobachtet.

Beim Digitalisblatt konnte festgestellt werden, daß der Verlust zum größten Teil durch Zersetzung des »Gitalins« veranlaßt wird, denn

1) Dies konnte bei der Soxhletextraktion maximal geschehen, da dort die extrahierten Anteile dauernd in siedendem Alkohol sind.

dessen Zersetzung kann in gekochtem Kaltextrakt als »Titersturz« beobachtet werden, die analoge Untersuchung wurde deshalb auch mit dem Oleanderkaltextrakt angestellt.

Ein erschöpfender Kaltextrakt vom Titerwert 0,085 ccm pro Gramm Frosch wird durch 15 Minuten langes Erwärmen auf kochendem Wasserbad auf 0,095 gedrückt, ein weiteres Erwärmen für 2 Stunden ändert daran nichts mehr. Die Titerverschlechterung geht also nur auf etwa 10%. Die Lösung selbst bleibt klar. Was dieser Titeränderung zugrunde liegt kann ich nicht angeben, jedenfalls passiert nichts an der krystallisierten Reinsubstanz, was dem Titersturz des reinen »Gitalins« analog wäre, denn kocht man eine solche Lösung in zugeschmolzener Ampulle noch so lange, so bleibt sie klar und ändert ihren Giftwert nicht im mindesten. Allerdings konnten diese Versuche nur in der Lösung mit 10%igem Alkohol angestellt werden. Somit ist keine Veranlassung zur Annahme, daß die Entwertung des Oleanderkaltextraktes durch Hitze einem Prozeß wie bei der Gitalinzerstörung im Digitalisextrakt gleichkommt, und wenn immer eine Abnahme auf einen bestimmten Grad eintritt, so wird es sich dabei wohl um einen Gleichgewichtszustand handeln. Schmiedeberg bezeichnet sein wasserlösliches Oleanderglykosid als digitaleinähnlich, es ist deshalb die Vermutung naheliegend, daß es mit diesem auch die leichte Zersetzlichkeit auf der Basis der Säuerung eines Laktons gemeinsam hat, die für das Digitalein ja von Kiliani und Windaus[1]) angenommen wird.

Haltbarkeit der Oleanderextrakte.

Da eine therapeutische Verwendbarkeit der Oleanderglykoside bzw. der pharmazeutischen Zubereitungen der Blätter nicht ausgeschlossen ist, habe ich auch die Haltbarkeit des Kaltextraktes und der Tinktur bei längerem Lagern gemessen. Es wurde dabei von größeren Mengen Blättern ausgegangen und auf vollständige Erschöpfung der Droge keine Rücksicht genommen.

100 g Blätter, nicht entfettet, werden nacheinander mit 500, 500, 1000 ccm Wasser jeweils 12 Stunden unter öfterem Umrühren stehen gelassen. Es wurden so gewonnen 369600 F.-D. (bei totaler Erschöpfung waren 509600 F.-D. zu erwarten). Nach vierwöchigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte diese braune Flüssigkeit beträchtlichen Niederschlag abgesetzt, der Titer sank von 0,065 auf 0,090. Dieser Kaltextrakt ist also nicht haltbar.

1) Arch. d. Pharmazie 237, 465.

Die Behandlung der vorher durch Äther entfetteten Blätter ergab etwa die gleichen Werte an Wirksamkeit, die Haltbarkeit wurde hier nicht geprüft.

Bei Extraktion, und zwar nur zweimaliger, entfetteter Blätter mit 50%igem Alkohol unter gleichem Mengenverhältnis wie beim Wasserextrakt wurden 363600 F.-D. erhalten, also ebensoviel wie mit Wasser. Diese Tinktur ist hellgelb gefärbt, ihr Titer war unmittelbar nach der Herstellung, 15 Tage und 33 Tage später genau der gleiche, nämlich 0,0055. Die Tinktur hatte in fünfwöchiger Beobachtungszeit etwas Niederschlag abgesetzt. Sie wurde während dieser Zeit bei Zimmertemperatur gehalten. Da (s. oben) die Extraktion mit stärkerem Alkohol weniger wirksame Substanz liefert, wurde von solcher Behandlung abgesehen. Man kann also sagen, daß für therapeutische Zwecke bezüglich der Ausbeute, technischen Reinheit und Haltbarkeit die Extraktion mit 50%igem Alkohol die zweckmäßigste pharmazeutische Behandlungsart wäre.

Resorbierbarkeit der Gesamtglykoside.

Schon die unmittelbaren Beobachtungen bei den messenden Auswertungsversuchen deuteten auf eine sehr gute Resorbierbarkeit der Aktivglykoside aus Oleanderblättern hin: der Tod der Versuchstiere in der zeitlosen Methode trat immer in wenig mehr als einer Stunde ein. Es wurde deshalb die Resorbierbarkeit des erschöpfenden Kaltextraktes nach jenen Gesichtspunkten untersucht die von mir bei der analogen Frage mit Reinsubstanzen der Digitalisreihe[1]) befolgt wurde, d. h. es wurde der Zeitenquotient der wirksamen Grenzdosen für verschiedenzeitige Meßverfahren ermittelt. Diese am 4%igen Kaltwasserextrakt der Oleanderblätter gewonnenen Werte wurden mit gleichzeitig bestimmten Werten des ebenfalls 4%igen Kaltwasserextraktes der Folia digitalis titrata verglichen.

Es ergab sich:

Digitalis

Titer für t_{max} = 0,019 ccm pro Gramm Frosch
» » $t_{60\ Min.}$ = 0,029 » » » »
» » $t_{30\ Min.}$ = 0,045 » » » »

Oleander

Titer für t_{max} = 0,0055 ccm pro Gramm Frosch
» » $t_{60\ Min.}$ = 0,008 » » » »
» » $t_{30\ Min.}$ = 0,012 » » » »

1) Dieses Archiv 80, 1916, 72.

und daraus die Resorbierbarkeitsquotienten

Digitalis	Oleander
$\frac{t_{60\text{ Min.}}}{t_{max}} = 1{,}5$	$\frac{t_{60\text{ Min.}}}{t_{max}} = 1{,}3$
$\frac{t_{30\text{ Min.}}}{t_{max}} = 2{,}4$	$\frac{t_{30\text{ Min.}}}{t_{max}} = 2{,}8$
$\frac{t_{30\text{ Min.}}}{t_{60\text{ Min.}}} = 1{,}53$	$\frac{t_{30\text{ Min.}}}{t_{60\text{ Min.}}} = 1{,}5$

d. h. also die Resorbierbarkeit der Gesamtglykoside des Oleanderblattes ist etwa gleich gut wie die der Glykoside des Kaltextraktes der Folia Digitalis, d. h. der Summe Gitalin + Digitalein. Bei dieser Gelegenheit ist daran zu erinnern, daß ich unter den Reinsubstanzen seinerzeit (a. a. O.) das krystallisierte Oleandrin fast ebensogut resorbierbar fand wie das bestresorbierbare unter den Digitalisglykosiden, nämlich das Gitalin.

Die Bindung der Glykoside im Oleanderblatt und die »Tannoidfrage«.

Aus dem Oleanderblatt sind im Laboratorium der Firma »Böhringer & Söhne«, Mannheim, zwei schön krystallisierende Glykoside dargestellt worden, die ich aus nebensächlichen Gründen Oleandrin 4 und 6 nenne. Das Oleandrin-4, in Tafeln krystallisierend, ist im Wasser und verdünntem Alkohol so absolut unlöslich, daß die Frage seiner Wirksamkeit auch nicht am ausgeschnittenen Froschherzen beantwortet werden konnte, Oleandrin-6 ist das in den früheren Ausführungen öfter erwähnte, in Nadeln krystallisierende Glykosid, das wenigstens in 25%igem Alkohol gelöst erhalten werden konnte, aber auch so nur als übersättigte Lösung, die sehr vorsichtig behandelt werden mußte, wenn sie zur Wirkung gebracht werden sollte. Seine Wasserlöslichkeit ist etwa von der Größenordnung der Löslichkeit des Digitoxins. Von diesen beiden Glykosiden muß mindestens Oleandrin-6 im Kaltextrakt enthalten sein, denn dieser ist erschöpfend, an absoluten Alkohol wird nach der Wasserbehandlung nichts Wirksames mehr abgegeben, ganz im Gegensatz zum Digitalisblatt, das an Wasser bekanntlich das Digitoxin nicht abgibt. Was bewirkt nun die Löslichkeit des Oleandrin-6?

Bekanntlich ist von Gottlieb und Tambach[1]) 1911 die Annahme sehr wahrscheinlich gemacht worden, daß die Digitalisglykoside

1) Münchener med. Wochenschrift 1911, Nr. 1.

im Blatt als »Tannoid«verbindungen enthalten wären und in dieser Form wasserlöslich sind, wenn man sie mit etwas Soda behandelt. Die Mitteilung von Gottlieb und Tambach enthält hinsichtlich der Tannoidfrage kein chemisches Versuchsmaterial.

In Anlehnung an die Angaben von Gottlieb und Tambach habe ich vor Jahren versucht, das schwerlösliche Oleandrin-6 in wasserlösliche Form zu bringen, indem ich vermutete, es möchte sich bei der ganzen Sache um Alkalisalze eines Glykosid-Tannates handeln. Zu diesem Zweck habe ich absolut alkoholische Lösungen von Oleandrin-6 mit ebensolchen von Tannin gemischt und mit trocknem Ammoniakgas bis zum Auftreten eines Niederschlags behandelt, der Alkohol wurde im Vakuum über Chlorkalzium und Natronkalk entfernt. Der so erhaltene gelbliche Rückstand erwies sich als in Wasser leicht löslich und voll wirksam. Die wässerigen Lösungen waren aber sehr wenig haltbar, setzten auch in zugeschmolzenen Ampullen nach einigen Tagen Niederschlag ab und verloren an Wirksamkeit. Prinzipiell ebenso verhielt sich das Digitoxin. Bei der Zersetzung der wässerigen Lösungen trat die Braunfärbung alkalischer Tanninlösungen auf (Phlobaphene). In der Hoffnung derartige »Glykosid-Alkalitannate« rein darzustellen, wurden im Laboratorium der Firma Böhringer & Söhne in Mannheim sehr eingehende Versuche zur Ermittlung eines optimalen Mischungsverhältnisses von Tannin und Glykosid angestellt. Die Versuche verliefen resultatlos, so daß ich annehmen mußte, daß es sich nicht um Tannate im engeren Sinne einer Verbindung nach stöchiometrischen Verhältnissen handle, sondern tatsächlich um Bindungen, die mit dem von Gottlieb und Tambach gewählten Ausdruck Tannoide besser bezeichnet sind.

Bei der oben mitgeteilten Untersuchung der Oleanderblätter stieß ich nun auf einen eisengrünenden Stoff, der in offenbar großer Menge sowohl in den wässerigen wie in den absolut alkoholischen Extrakten der Blätter enthalten ist, und zwar in weit größerer Menge als in den vergleichsweise hergestellten Digitalisextrakten[1]). Damit gewann das Tannoidproblem mir erneutes Interesse, und ich versuchte die Darstellung dieses Stoffes.

Zu diesem Zweck wurden die Oleanderblätter mit Äther entfettet. Nach Trocknung von der Ätherextraktion wurde mehrere Tage lang im Soxhletapparat mit absolutem Alkohol behandelt, der

1) So bekam ich mit dem gleichen Isolierungsverfahren aus Oleanderblättern 6,3%, aus Folia digitalis titrata 2,9% des eisengrünenden Stoffes, allerdings in nicht analysenreiner Form.

nur mehr wenig Chlorophyll enthaltende Extrakt so lange eingeengt, bis beim Erkalten eben noch kein Niederschlag auftrat, und nunmehr mit viel Äther versetzt. Es trat sofort ein massiger flockiger Niederschlag auf. Dieser wurde möglichst rasch und möglichst kalt abfiltriert und abermals mit absolutem Alkohol gelöst, wieder mit Äther gefällt und diese Reinigungsprozedur dreimal wiederholt. Auf diese Weise wurde die eisengrünende Substanz als gelbliche amorphe Masse gewonnen.

Die Substanz ist sehr hygroskopisch, gegen Lackmus und Methylorange nicht sauer, ihre wässerigen Lösungen sind an Luft und Licht anscheinend unverändert haltbar. Sie ist physiologisch unwirksam [1]), die gesamte Oleandrinwirksamkeit des verarbeiteten Materials steckt in den Mutterlaugen. Nebenbei sei erwähnt, daß ich anscheinend dieselbe Substanz bei meinen Untersuchungen am Digitalisblatt in der Digitaleinfraktion fand, während die Gitalinfraktion davon frei war.

Es erhob sich nun die Frage nach der chemischen Natur der Substanz. Da zur ganz einwandfreien Reindarstellung dieser offenbar immer amorphen Substanz [2]) mein Blättermaterial nicht ausreicht, mußte ich mich auf die üblichen Reaktionen auf Gerbstoff beschränken. Zum Vergleich wurden die zwei echten Gerbstoffe Acidum Catechutannicum Merck und Tannin puriss. Merck herangezogen. Das Resultat ist in der folgenden Tabelle (S. 338) enthalten.

Auf folgendes möchte ich Wert legen.

Die Reaktionen der Oleandersubstanz mit Alkali, und zwar Alkali jeder Art, Soda, Natronlauge, Ammoniak, Barythydrat, Zyankali sind eine ganz beständige Gelbfärbung, die tagelang mit ungeänderter Farbqualität und Intensität anhält und von der Empfindlichkeit eines Indikators ist. Sie schlägt bei Säurezusatz wieder in die Farblosigkeit zurück und umgekehrt. Die zwei echten Gerbstoffe hingegen zersetzen sich in alkalischer Reaktion sehr rasch und sind anscheinend bald ganz zerstört.

Ferner reagiert die Substanz nicht mit Leim und Eiweiß, es fehlt ihr also das eigentliche Kriterium eines Gerbstoffes. Endlich reduziert sie nicht die alkalische Kupferlösung im Gegensatz zu den beiden echten Gerbstoffen. Ich glaube deshalb die Meinung äußern zu dürfen, daß diese eisengrünende Substanz kein Gerbstoff

1) Am ausgeschnittenen Herzen geprüft.

2) Wenn im folgenden von »Substanz« gesprochen wird, so soll damit nicht die Einheitlichkeit ausgesprochen sein; es ist wohl möglich, daß es sich um ein Gemenge mehrerer ähnlicher Substanzen handelt.

Reagens	Oleandersubstanz	Katechugerbsäure	Tannin
Eisenchlorid	grün, ziemlich beständig	grün, unbeständig	blau
Natronlauge	pikrinsäuregelb, sehr beständig	weinrot	hellbraun
Bariumhydrat	wie oben NaOH	langsame Rotviolettfärbung	schwarzgrün
Ammoniak	wie oben NaOH, später grünlich, nach 12 Uhr unverändert	hellgelblich, dann rötlich werdend	rotbraun mit zunehmender Intensität
Zyankali	wie oben NaOH	anfangs nichts, nach 12 Stunden von oben her rotbraun werdend	schwach rötlich, rasche Entfärbung
Fehlingsche Lösung	keine Reduktion beim Stehen und Kochen	Reduktion beim Kochen	Reduktion beim Kochen
Silbernitrat	Reduktion in der Kälte, beim Erwärmen rasch totale Reduktion	beim Kochen langsame Reduktion	beim Erwärmen totale Reduktion
HCl-Chinin	0	0	Fällung
Basisches Bleiazetat	gelbe Verfärbung, Opaleszenz	Fällung	Fällung
Ammon. vanadanat.	zuerst farblos, nach H_2SO_4 grün	zuerst farblos, nach H_2SO_4 schmutzigbraun	schmutzigbraun, nach H_2SO_4 grasgrüne Lösung
Leim (Gelatine)	keine Fällung	Fällung	Fällung
Eiweiß	keine Fällung	Fällung	Fällung

im engeren Sinne ist; ihren sonstigen Reaktionen nach (Eisenchlorid, Alkali) kann man sie wohl mit Recht für ein Phenol ansprechen, ihre so beständigen Alkaliverbindungen, die sie so leicht eingeht, als Phenolate.

Erwärmt man die wässerigen Lösungen der Substanz mit Säure, so erlangt sie unter allmählicher Bildung eines Niederschlages reduzierende Eigenschaften und scheidet aus Fehlingscher Lösung schon in der Kälte Kupferoxydulhydrat ab. Der Zucker scheint sehr fest im Molekül zu sitzen, denn seine Abspaltung ist noch nicht merklich, wenn man eine 0,5%ige Lösung der Substanz in $^1/_{20}$ Normalsalzsäure 5 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt, erst bei 10 Minuten langem Erhitzen tritt die Zuckerabspaltung deutlich auf. Schwefelsäure scheint die Abspaltung mehr zu fördern. Die bei der Spaltung ausfallende wasserunlösliche Substanz, habe ich bis jetzt nicht näher untersucht, sie ist alkohollöslich.

Man wird also hier sagen können[1]), daß der eisengrünende Stoff ein Glykosid ist, nach den obigen Ausführungen speziell ein Phenolglykosid. Phytochemisch ist es bemerkenswert, daß die Pflanze offenbar überhaupt nur auf Glykosidfabrikation eingestellt ist, und zwar wirksame Aktivglykoside mit noch unbekannten Geninen und unwirksame mit einem Phenol als Genin darstellt. Einen echten Gerbstoff macht sie nicht.

Ich habe begründete Vermutung, daß es sich bei der eisengrünenden Substanz aus Digitalis purpurea um einen mindestens sehr ähnlichen Stoff handelt, möchte aber hier noch nicht weiter auf die spezielle Digitalisfrage eingehen.

Bedeutung des Phenolglykosids für die Löslichkeit der Oleandrine.

Im Hinblick auf die von Gottlieb und Tambach mitgeteilten Erfahrungen über Digitalistannoide und in Weiterführung meiner eigenen älteren Versuche mit Oleandrin und Tannin habe ich die Löslichkeitsbeeinflussung von dem in reinem Wasser unlöslichen Oleandrin-6 durch das isolierte Phenolglykosid untersucht. Zu diesem Zweck wurden zunächst absolut alkoholische Lösungen des Oleandrins mit wässerigen des Phenolglykosids versetzt und der Punkt des Ausfallens der Oleandrinkrystalle[2]) im Vergleich zu gleichwertigen Verdünnungen mit reinem Wasser ermittelt. Das Resultat ergibt die folgende Tabelle.

Nr.	Oleandrinlösung 0,1% in absolutem Alkohol	+ Wasser		Dieselbe Oleandrinlösung	+ 1,6%ige Lösung Phenolglykosid in Wasser	
1	1	0,5	gelöst	1	0,5	gelöst
2	1	1,0	fällt aus	1	1,0	»
3	1	2,0	» »	1	2,0	»
4	1	4	» »	1	4,0	»
5	1	10	fällt nach 24 Stunden aus			
6	1	15	gelöst			

Es ergibt sich also, daß die Wasserlöslichkeit des Oleandrins durch das Phenolglykosid beträchtlich erhöht wird. Während bei der Verdünnung mit reinem Wasser erst unter den Umständen Nr. 6

1) Wie für den analogen Stoff der Digitalisblätter von Gottlieb und Tambach gefunden wurde.

2) Im Bedarfsfalle unter Impfung mit einer Spur reinen Krystallmaterials.

der Tabelle eine wässerige Lösung von der Konzentration 0,00625% in 6%igem Alkohol hergestellt werden kann (die Lösung in 1 ist noch Alkohollösung), kann mit Hilfe des Phenolglykosids leicht eine beständige 0,05%ige Oleandrinlösung erhalten werden. Dazu scheint allerdings ein großer Überschuß von Phenolglykosid nötig zu sein (das 16fache), ich habe indessen nicht untersucht, ob dies schon die unterste Grenze ist.

Um mit Hilfe des Phenolglykosids reinwässerige Lösungen des sonst wasserunlöslichen Oleandrins herzustellen, wurde ein anderer Weg eingeschlagen, nämlich der schon früher mit Tannin versuchte. Während dort mit absolutem Alkohol gearbeitet wurde, mußte ich aber hier 70%igen wählen, da das Phenolglykosid in absolutem Alkohol recht schwer löslich ist. Es wurden in variierten Mengenverhältnissen Lösungen von Oleandrin-6 und Phenolglykosid zusammengebracht und der Alkohol auf dem Wasserbad vorsichtig verjagt. So erhielt ich eine amorphe glasige Masse, die sich in wenig destillierten Wassers klar zu einer leicht gelblich gefärbten Flüssigkeit löst. Das günstige Mengenverhältnis von Oleandrin und Phenolglykosid scheint bei einem Teil Oleandrin zu fünf Teilen Phenolglykosid zu liegen. Die wässerige Lösung, nach Gottlieb und Tambachs Bezeichnung ein Oleandrin-Tannoid, reagiert neutral, sie wird auf Zusatz kleiner Mengen Soda intensiv gelb (s. oben Reaktionen des Phenolglykosids), sie ist kochbeständig und hat sich auch während der allerdings bis jetzt kurzen Beobachtungszeit unzersetzt gehalten. Ihr physiologischer Titer entspricht dem in ihr enthaltenen Oleandrin.

In gleicher Weise wurde auch das zweite krystallisierte Oleandrin-4 (s. oben) bearbeitet, dieses Oleandrin ist so wenig wasserlöslich, daß aus seiner absolut alkoholischen Lösung schon bei Zusatz von 20% Wasser das Glykosid ausfällt. Auch hier gelang es, mit dem Phenolglykosid eine reine Wasserlösung herzustellen.

Anmerkung. Diese wässerige Lösung erwies sich, am Frosch geprüft, als unwirksam, auch am ausgeschnittenen Herzen. Da Saponine am ausgeschnittenen Herzen wirksam sind, ist es ausgeschlossen, daß die Substanz etwa ein Saponin wäre, was man sonst annehmen könnte. Diese Feststellung ist von prinzipieller Bedeutung für die Beziehung zwischen Wasserlöslichkeit und Wirksamkeit dieser Stoffe überhaupt. Denn erst jetzt kann man sagen, daß das Glykosid wirklich unwirksam ist, während bisher die Wasserunlöslichkeit des reinen Glykosids immer als Gegenargument gegen die Behauptung der Unwirksamkeit in Geltung blieb.

Es gelingt also nach obigen Ermittlungen die Herstellung rein wässeriger Lösungen der an sich unlöslichen Oleanderglykoside mit

Hilfe des Phenolglykosids, die Verhältnisse liegen also hier ebenso, wie sie für die Digitalisglykoside von Gottlieb und Tambach schon früher angegeben wurden. Ein Unterschied zwischen Oleanderblatt und Digitalisblatt besteht nur insofern, als beim Digitalisglykosid die Lösung erst eintritt, wenn das trockne Tannoidgemisch mit Alkali im merklichen Überschuß versetzt wird (nach persönlicher Mitteilung von Prof. Gottlieb), während die getrocknete Aktivglykosid-Phenolglykosidmischung bei Oleander ohne weiteres und selbst bei schwach saurer Reaktion in die wässerige Lösung geht. Ich kann nicht sagen, ob das prinzipielle oder formale Unterschiede sind, letzteres wäre wohl denkbar, denn das Phenolglykosid aus Digitalis gibt genau dieselben Reaktionen (s. oben S. 339) wie das des Oleanders. So wäre es denkbar, daß es sich nur um Unterschiede in der Menge des zuzusetzenden Phenolglykosids handelt; die Mitteilung von Gottlieb und Tambach enthält darüber nichts.

Es kann wohl kein Zweifel bestehen, daß in die rein wässerigen Extrakte der Oleanderblätter die wasserunlöslichen Glykoside mit Hilfe des Phenolglykosids in Lösung gebracht werden. Es erhebt sich nun abermals die Frage, ob dieses Ergebnis die Folge einer chemischen Verbindung (vielleicht auch Adsorptionsverbindung im Kolloidzustand) oder einer einfachen Löslichkeitsbeeinflussung ist.

Die Entscheidung der Frage vermag ich nicht zu geben, doch möchte ich einige in einer bestimmten Richtung deutbare Beobachtungen mitteilen.

Bei der Darstellung des Phenolglykosids durch Fällung des absolut alkoholischen Blätterextraktes mit dem mehrfachen Volumen Äther wird das reine Phenolglykosid ohne Beimengung von Aktivglykosid gewonnen, denn die wässerige Lösung dieses ist ganz unwirksam, und die gesamte Wirksamkeit ist in der ätherisch-alkoholischen Mutterlauge enthalten. Man könnte nun sagen, daß es sich dabei nur um Ausfällung des überschüssigen Phenolglykosids handle, während das mit den Aktivglykosiden verbundene Phenolglykosid in seiner Verbindung bliebe. Das setzte voraus, daß der Komplex Aktiv- + Phenolglykosid leichter in Äther-Alkohol löslich ist wie das reine Phenolglykosid; gegen diese zunächst mögliche Annahme scheint aber der Umstand zu sprechen, daß aus den Mutterlaugen nach längerem Stehen im verschlossenen Gefäß eine krystallisierte Substanz ausfällt, die das oben genannte Oleandrin-4 zu sein scheint. Es ist also recht wahrscheinlich, daß das durch die Ätherbehandlung ausgefällte Phenolglykosid vor der Fällung die Lösung des Aktivglykosids bewirkte, daß es sich demnach nicht um eine Verbindung, sondern

vielmehr um eine Löslichkeitsbeeinflussung handle. Analoges findet in der rein wässerigen Lösung des Phenol- + Aktivglykosidgemenges (»Tannoid«) statt, man kann diesem durch Chloroformausschütteln alles Aktivglykosid entziehen[1]), das für sich gut in Chloroform löslich ist (Oleandrin-6), während das Phenolglykosid dies nicht ist.

Hier berührt sich die Chemie des Digitalisblattes mit der des Oleanderblattes; aus den wässerigen Extrakten beider lassen sich durch Chloroform die in diesem löslichen reinen Aktivglykoside ausschütteln (beim Digitalisblatt das »Gitalin«); auch in der Mitteilung von Gottlieb und Tambach sprechen die Autoren von »entdigitoxigenierten Tannoidlösungen«.

In diesem Zusammenhange wird auch ein Unterschied zwischen Digitalisblatt und Oleanderblatt weniger prinzipiell als er auf den ersten Blick scheinen möchte. Ich meine die Tatsache (Kraft a. a. O., Straub a. a. O.), daß das Digitoxin in die Kaltwasserextraktion gar nicht, in die Infusion nur zum keinsten Teil eingeht. Wäre das Digitoxin im Blatt als Tannoidverbindung enthalten, so müßte es doch ebensogut in wässerige Lösung gehen, wie selbst das Oleandrin-4 des Oleanderblattes. Der Unterschied beruht auf den Mengen des Phenolglykosids beider Blattarten. Die vergleichende Bestimmung ergab ja auch (s. S. 336, Anm.), daß das Oleanderblatt viel mehr Phenolglykosid enthält wie das Digitalisblatt. Bei seiner großen Wasserlöslichkeit geht es aus dem Digitalisblatt leichter restlos in den wässerigen Extrakt, während beim Oleanderblatt so viel Phenolglykosid enthalten ist, daß es den wasserunlöslichen Reinglykosiden nicht an dem lösenden Stoff fehlt. Tatsächlich enthält das durch Wasserextraktion aktivglykosidfrei gemachte Oleanderblatt immer noch große Mengen Phenolglykosid. In den Digitalisinfus gehen, wie ich feststellte, merkliche Mengen Digitoxin ein, aber keineswegs alles, die Erklärung dürfte darin liegen, daß hier die geringe Lösung durch die Hitzebehandlung bewirkt wird. Es kann sich offenbar auch bei diesen Besonderheiten nur um eine Löslichkeitsbeeinflussung handeln.

Nach all dem bin ich geneigt, die Rolle des Phenolglykosids für die Löslichkeit wasserunlöslicher Reinglykoside nicht in einer chemischen oder physikalisch-chemischen Bindung, als vielmehr in einer einfachen fördernden Löslichkeitsbeeinflussung zu sehen, die um so größer ist, je mehr des Phenolglykosids vorhanden ist bzw. in Wirksamkeit treten kann.

1) Verwendet wurden 5 ccm der wässerigen Lösung des Oleandrin-6 in Phenolglykosid, enthaltend 0,005 g Oleandrin-6 und 15 ccm Chloroform. Der wässerige Anteil war nach der Ausschüttelung nur am ausgeschnittenen Herzen noch schwach wirksam.

Ergebnis der Untersuchung.

1. Das Oleanderblatt enthält etwa 2,5mal soviel Wirksamkeit wie das Digitalisblatt.

2. Die wirksamen Substanzen gehen restlos in wässerige Lösung ein, auch die in reiner Form äußerst schwer löslichen krystallisierten Glykoside.

3. Die wässerigen und alkoholischen Extrakte sind gut haltbar.

4. Die Resorbierbarkeit der die Gesamtglykoside enthaltenden Extrakte ist ebenso gut wie die des krystallisierten Oleandrin. Dieses steht hierin dem bestresorbierbaren Digitalisglykosid Gitalin sehr nahe.

5. Außer den Aktivglykosiden enthalten die Blätter in großen Mengen einen eisengrünenden Stoff wie Digitalisblätter.

6. Dieser Stoff ist ebenfalls ein Glykosid, vermutlich ein Phenolglykosid, jedenfalls kein echter Gerbstoff.

7. Dieses Phenolglykosid bedingt die Löslichkeit der in der Pflanze neben gut wasserlöslichen enthaltenen in Wasser ganz unlöslichen Aktivglykoside.

8. Dabei handelte es sich mit Wahrscheinlichkeit um eine der Menge des Phenolglykosids proportionale fördernde Löslichkeitsbeeinflussung.

Frl. cand. med. K. Jaffé bin ich für ihre gewissenhafte Unterstützung bei dieser Untersuchung zu Dank verpflichtet.

XVI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Forschbach.)

Untersuchungen über die Kohlehydratverwertung des normalen und diabetischen Muskels. I.

Von

J. Forschbach und H. Schäffer.

Seit mehreren Jahrzehnten steht die Diabetesforschung bei der Frage nach der Ursache der Hyperglykämie und Glykosurie: Erlischt mit dem Wegfall des Pankreashormons primär die Fähigkeit des Organismus, das Hexosemolekül direkt oder nach vorhergehender Spaltung bis zu CO_2 und H_2O zu oxydieren, wodurch sekundär eine Überproduktion von Zucker aus Nichtkohlehydraten hervorgerufen wird (Minkowski), oder handelt es sich um eine primäre Steigerung des Zuflusses von Zucker (v. Noorden), der zum Teil aus Eiweiß, vielleicht auch aus Fett, neu gebildet wird, zum Teil präformiert aus dem Darm zufließt und, da er nicht mehr als Glykogen oder Fett abgelagert werden kann, in die Blutbahn und den Harn gelangt. In letzterem Fall kann die Zuckerverbrennung völlig erhalten, ja über die Norm gesteigert sein. Der Körper bestreitet seinen Energiebedarf fast ausschließlich auf Kosten der Kohlehydrate, und nur der im Übermaß zufließende Zucker muß ungenutzt ausgeschieden werden.

Ferner wäre es denkbar, daß die primäre Überproduktion infolge der Überschwemmung des Blutes und der Organe mit Zucker sekundär zu einer Hemmung im Kohlehydratabbau der zuckerverbrauchenden Stätten, vor allem der Muskeln führt. Die vermehrte Lieferung von Zucker aus präformierten Kohlehydraten und die Mehrbildung aus Nichtkohlehydraten stehen beim experimentellen Pankreasdiabetes außer allem Zweifel. Das Hauptproblem der Zuckerverbrennung hin-

gegen ist, obgleich auf verschiedenen Wegen angegriffen, nach dem Urteil aller berufener Kritiker nicht gelöst.

Man kann die für die Entscheidung der Frage wichtigen Ergebnisse einteilen in solche, die am Gesamtorganismus und solche, die am überlebenden isolierten Organ des pankreaslosen Tieres gewonnen sind. Die Beweiskraft jedes einzelnen ist in den neueren Referaten (Weintraud[1]), Magnus-Levy[2]), Gigon[3]), v. Noorden[4]) u. a.) so oft besprochen, daß wir uns auf die Zufügung einzelner nicht ausgedrückter Gesichtspunkte und auf die Berücksichtigung der noch wenig zitierten neueren Literatur beschränken dürfen.

Zur ersten Gruppe gehören Versuche, die am diabetischen Tier den Einfluß der Muskelarbeit, bei der normalerweise die stärkste Kohlehydratverbrennung stattfindet, auf die Zuckerausscheidung im Harn festzustellen suchen. Dabei zeigt Seo[5]) abweichend von Heinsheimer und Mohr[6]), daß bei Totalexstirpation der Bauchspeicheldrüse, der für die Entscheidung der Frage ausschließlich gültigen Bedingung, Muskelarbeit keine Verminderung, oft sogar Steigerung der Glykosurie macht. Das Resultat würde wertvoller, wenn eine Blutzuckerkurve (Mikromethode) zur Kurve des Harnzuckers in Parallele gesetzt würde.

Ein Teil der Arbeiten, die eine Zuckerverwertung zu erweisen suchen, geht von der Tatsache aus, daß der Blutzucker normaler Tiere nach der Leberausschaltung bzw. Eventeration eine bedeutende Abnahme erfährt. Dies ist durch die Arbeiten von Bock und Hoffmann, Minkowski, Hédon, Seegen, Schenck, Kaufmann, Kausch, Tangl und Harley, Pavy und Siau[7]) einwandfrei festgestellt. Kaufmann[8]) untersuchte nun dasselbe am pankreaslosen Tier. Er unterband Aorta und Vena cava oberhalb des Zwerchfells, so daß weder Zucker aus der Leber ins Blut einströmen noch durch die Nieren abströmen konnte, und fand ebenfalls ein Absinken des Blutzuckers. Also sollte auch das diabetische Tier den Zucker verwerten können. Hédon[9]) konnte diese Angabe seines Landsmannes nicht bestätigen.

1) Die deutsche Klinik XII, S. 147.
2) Oppenheimer, Handb. d. Biochemie IV, S. 1.
3) Ergebnisse der inneren Med. u. d. Kinderheilkunde IX.
4) Die Zuckerkrankheit, 6. Aufl., 1912.
5) Arch. f. exp. Path. u. Therapie 1908, Bd. 59, S. 341.
6) Zeitschr. f. exp. Path. 1906, II, S. 670; 1907, IV, S. 710.
7) Zit. nach Magnus-Levy, Hdbch. d. Bioch. IV, S. 314.
8) Cpt. r. de la Soc. de Biol. 1894, Bd. 46, S. 233.
9) Arch. de Phys. 1893, Bd. 24, S. 245.

Vor wenigen Jahren haben nun Macleod und Pearce[1]) sowie Patterson und Starling[2]) diese Versuche unter ähnlichen Bedingungen wieder aufgenommen. Nach der Leberausschaltung bzw. Eventeration finden auch sie an diabetischen Tieren ebenso wie an normalen ein Absinken des Blutzuckers.

In einer Kritik dieser Versuche bemängeln Verzár und v. Fejér[3]) das Fehlen von Wassergehaltsbestimmungen im Blut zu Beginn und am Ende des Versuchs, um den möglichen Einfluß einer Hydrämie auf das Resultat der Blutzuckeranalysen auszuschalten. Eine Wiederholung der Versuche unter den von Verzár und v. Fejér geforderten Bedingungen durch die Autoren selbst sowie durch zwei Schüler Verzárs, Krauß und Seiner[4]), führte zu einer Bestätigung des ersten Resultates.

Während aber die Amerikaner aus ihren Ergebnissen den Schluß ziehen, daß auch das pankreaslose Tier Zucker zu verbrennen imstande sei, sind Krauß und Seiner vorsichtiger in der Deutung ihrer Befunde. Sie betonen mit Recht, daß aus der Tatsache des Verschwindens des Zuckers noch nicht darauf geschlossen werden kann, daß dieser auch wirklich bis zu den Endprodukten verbrannt worden ist, solange nicht die Möglichkeit eines unvollständigen Abbaues oder einer Synthese zu Glykogen oder einem Disaccharid (S. Levene und Meyer[5])) ausgeschlossen werden kann, und daß außerdem die am eventerierten Tier gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf das nur pankreaslose Tier übertragbar seien, da vielleicht durch die Entfernung der Leber Hemmungen beseitigt werden, die beim diabetischen Tier die Zuckerverbrennung verhindern.

Porges und Salomon[6]) untersuchten den respiratorischen Quotienten nach Ausschaltung der Abdominalorgane. Sie unterbanden am gesunden Tier Aorta und Vena cava dicht unterhalb des Zwerchfells und fanden nach diesem Eingriff ein regelmäßiges Ansteigen des R.-Q. Ihre Deutung des Ergebnisses ist folgende: Die Leber allein hat die Funktion, Fette und Eiweiß oxydativ abzubauen und für den Organismus zu verwerten. Fehlt die Leber, so kann nur noch Kohlehydrat verbrannt werden, daher steigt der R.-Q. Die

1) Americ. Journ. of Physiol. 1909, Bd. 23, S. 278; 1913, Bd. 32, S. 184; 1914, Bd. 33, S. 378.
2) Journ. of Physiol. 1913, Bd. 47, S. 137.
3) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 140.
4) Ebenda 1914, Bd. 66, S. 56.
5) Journ. of biolog. Chem. 1911, Bd. 9, S. 97.
6) Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 130 und 143.

pankreaslosen Tiere zeigen das gleiche Verhalten und müssen demnach ebenfalls Kohlehydrate verwerten können. Diese Versuche sind nicht lange ohne Widerspruch geblieben.

Verzár[1]) bestreitet mit Recht, daß aus der Erhöhung des R.-Q. notwendig auf gesteigerte Kohlehydratverbrennung geschlossen werden muß. Er bedient sich zur Leberausschaltung nicht der Eventeration, sondern einer von Quairolo angegebenen Operation und vermeidet damit einen Teil der Fehlerquellen, die ein so gewaltsamer Eingriff wie die Eventeration notwendig in sich schließt. Auch bei seinen Versuchen findet sich ein, wenn auch geringes Ansteigen des R.-Q. Dies beruht darauf, daß nach der Leberausschaltung die O_2-Aufnahme stärker absinkt als die gleichzeitige CO_2-Abgabe, wodurch der R.-Q. steigen muß. Es ist nicht zulässig, hieraus mit Porges eine Steigerung der Kohlehydratverbrennung zu folgern. N. Zuntz[2]) schließt sich dieser Auffassung an. Außerdem haben Rolly[3]) sowie Fischler und Grafe[4]) die Ergebnisse von Porges und Salomon entschieden bekämpft.

Rolly findet zwar nach der Leberausschaltung ebenfalls eine Erhöhung des R.-Q.; in einigen Versuchen übersteigt dieser sogar die Einheit. Aber gerade hieraus folgt, daß eine Erhöhung der Kohlehydratverbrennung zum mindesten nicht die einzige Ursache dieses Ansteigens sein kann. Vielmehr weist Rolly[5]) nach, daß die Ausschaltung der Abdominalorgane mit einer Alkaleszenzverminderung des Blutes einhergeht und daher zu einer Austreibung von CO_2 führen muß. Ob daneben nicht noch andere Vorgänge mitspielen, bleibt dahingestellt.

Auch Fischler und Grafe kommen auf Grund ihrer Versuche, in denen sie die Leber durch Anlegung einer Eckschen Fistel und Unterbindung der Leberarterie mittels einer zweizeitigen Operation vollkommen ausschalten, zu dem Ergebnis, »daß die Erhöhung des R.-Q. nach der Operation unmöglich auf eine vermehrte Zuckerverbrennung zurückgeführt werden kann«. Zur Erklärung ziehen sie ebenfalls die starke CO_2-Austreibung aus dem Blute heran. Ihre Versuche unterscheiden sich durch die längere Versuchsdauer wesentlich von denen ihrer Vorgänger. Sie können zeigen, daß auf den Anstieg des R.-Q. innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Operation

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 34, S. 52.
2) Oppenheimer, Handb. der Bioch. IV, S. 836.
3) Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 105, S. 495.
4) Ebenda Bd. 108, S. 516.
5) Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22 und 23.

eine zweite Periode (7—12 Stunden) folgt, in der der R.-Q. entweder niedriger oder gerade so hoch ist, wie in der Zeit vor der Operation. In noch länger dauernden Versuchen folgt noch eine Schlußperiode, in der wieder ein geringer Anstieg zu erkennen ist. Die Werte der mittleren Periode sind für Schlußfolgerungen als die maßgebenden zu betrachten, da die Tiere sich zu dieser Zeit einerseits von den Folgen der Operation bereits erholt haben, andererseits noch nicht als moribund anzusehen sind. Hiermit halten sie den Beweis für erbracht, daß die Ausschaltung der Leber keine wesentliche Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit für Eiweiß und Fett nach sich zieht.

Mit diesem Befund fallen die Voraussetzungen, auf denen Porges und Salomon ihre Folgerungen aufbauen.

Ebensowenig stichhaltig sind alle Schlüsse, die aus der Steigerung der Glykosurie nach Injektion von Phloridzin und Adrenalin, aus dem häufigen Fehlen der Acidosis und aus dem Verhalten der Glykosurie bei Wechsel der Außentemperatur (Lüthje) zugunsten einer Zuckerverbrennung gezogen sind.

Andererseits haben unmittelbare Beweiskraft auch nicht die Momente, die Minkowski für die Aufhebung der Zuckerverwertung ins Feld führt.

Per os und subkan eingeführter Traubenzucker wird im Harn des diabetischen Tieres vollkommen ausgeschieden. Davon hat sich der eine von uns in nicht veröffentlichten Untersuchungen von neuem überzeugt. Doch kann man sich denken, daß auch bei völlig erhaltener Kohlehydratverbrennung solcher zugeführter Traubenzucker wieder ausgeschieden wird, nachdem der gesamte Energiebedarf bereits auf Kosten der Kohlehydrate gedeckt ist.

Ebenso spricht die Konstanz des D : N nur indirekt für die Aufhebung der Kohlehydratverwertung, da es nicht feststeht, daß wirklich der gesamte aus Eiweiß neugebildete Zucker im Harn wieder erscheint und nicht daneben noch weitere Kohlehydratmengen im Körper zur Bestreitung des Energiebedarfs Verwendung finden.

Einen neuen Weg haben Verzár und v. Fejér[1]) eingeschlagen, indem sie den respiratorischen Gaswechsel zur Beantwortung der vorliegenden Frage heranzogen.

Subkutane Injektion von Dextrose führt am normalen Tier stets zur Erhöhung des R.-Q., womit sich die Verwertung des Zuckers im Stoffwechsel kundgibt. Verhalten sich pankreasdiabetische Tiere ebenso, so müssen auch sie Zucker verbrennen können.

1) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 140.

Die Versuche ergaben, daß die Tiere etwa bis zum 4. Tage nach der Pankreasexstirpation auf subkutane Zuckerzufuhr mit einer Erhöhung des R.-Q. reagierten. Nach dieser Zeit war keine deutliche Beeinflussung des Gaswechsels mehr erkennbar. Außerdem finden sie, daß Lävulose noch zu einer Zeit verbrannt werden kann, in der die Oxydation von Dextrose schon völlig daniederliegt, bis später auch diese Fähigkeit verloren geht.

Die Autoren sind sich bewußt, daß hierin wohl eine starke Stütze, aber doch kein überzeugender Beweis für die Theorie der gestörten Zuckerverbrennung zu erblicken ist (vgl. auch die Einwände Minkowskis[1]) gegen die Verwertung des R.-Q.). Auch die in ihrer V. Mitteilung[2]) erwähnten Tatsachen sind in hohem Maße geeignet, ihre früheren Ergebnisse zu stützen. Sie kommen zusammenfassend zu dem Schluß: »Es bleibt deshalb wohl kaum eine andere Erklärungsmöglichkeit, als daß die Fähigkeit, Zucker zu oxydieren, primär gestört ist.«

Unter einfacheren, klareren Bedingungen scheint die zweite Gruppe von Arbeiten durchgeführt, die sich auf die Untersuchung des einzelnen Organes beschränkt. Diese Versuchsrichtung ist erst jüngsten Datums. Ihre Ausbildung wurde ermöglicht durch die Entwicklung der modernen Technik der Durchströmung überlebender Organe, die es gestattet, ein Dazwischentreten autolytischer Vorgänge mehrere Stunden nach Entfernung des Organs aus dem Körper mit Sicherheit auszuschließen.

Die ersten Versuche am überlebenden Herzen pankreasloser Hunde unternahmen Hamburger[3]) sowie Knowlton und Starling[4]), nachdem Johannes Müller, Locke und Rosenheim[5]), Rhode[6]) und Camis[7]) gezeigt hatten, daß das normale überlebende Warmblüterherz deutlich nachweisbare Traubenzuckermengen aus einer Nährflüssigkeit verbraucht.

Knowlton und Starling kommen zu dem Ergebnis, daß das isolierte Herz pankreasloser Hunde im Gegensatz zum normalen keine oder nur geringe Zuckermengen zu verwerten imstande ist.

---

1) Med. Klinik 1911, Nr. 27, S. 1031.

2) Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 66, S. 75.

3) Magy. Orv. Arch. Bd. 12, S. 279—283; Ztrbl. f. Bioch. u. Biophys. 1912, Bd. 13, S. 27; zit. nach Verzár und Fejér, Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 142.

4) Journ. of Phys. Bd. 45, S. 146 und Ztrbl. f. Phys. Bd. 26, S. 169—175.

5) Ebenda Bd. 36, S. 205.

6) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 68, S. 181.

7) Zeitschr. f. allg. Phys. Bd. 8, S. 371.

Diese Angaben wurden kurz darauf von Maclean und Smedley bestätigt, und es schien somit der erste experimentelle Beweis für eine Aufhebung der Zuckerverbrennung im Pankreasdiabetes vorzuliegen.

Aber im Hinblick auf die entgegengesetzten Ergebnisse von Macleod und Pearce[1]) wiederholte Starling im Verein mit Patterson und Cruickshank[2]) seine Versuche und konnte bei Einhaltung strengerer Versuchsbedingungen seine ursprünglichen Angaben nicht bestätigen. Demnach sind beträchtliche Unterschiede im Zuckerverbrauch normaler und diabetischer Herzen nicht zu konstatieren. Und zwar scheint der Zuckerverbrauch vom Glykogengehalt des Herzens abhängig zu sein. Erst wenn das Glykogen verbraucht ist, wird der Zucker der Nährlösung angegriffen. Da nun die diabetischen Herzen oft einen beträchtlichen Glykogengehalt aufweisen, so erklärt sich hieraus der scheinbare Nichtverbrauch von Zucker in den ersten Versuchen.

Im Anschluß an diese Arbeiten am diabetischen Herzen hat Landsberg[3]) die gleiche Frage am künstlich durchbluteten Skelettmuskel zu entscheiden gesucht. Er durchströmte die Hinterextremitäten diabetischer Hunde mit zuckerhaltiger Ringer-Blutlösung, während sie durch faradischen Strom zu Kontraktionen gereizt wurden und bestimmte die Zuckerkonzentration der Nährflüssigkeit zu Beginn und am Ende des Versuchs.

Seine Analysen zeigen keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Zuckerverbrauch normaler und diabetischer Tiere. Auch der diabetische Muskel vermag nach ihm extra corpus Traubenzucker anzugreifen, und zwar erscheint dieses Vermögen quantitativ nicht herabgesetzt. Der Verfasser ist vorsichtig genug, diese Resultate nicht auf den Gesamtorganismus zu übertragen.

Alle diese Versuche am isolierten Organ müssen aber unseres Erachtens von vornherein darauf verzichten, über Vorgänge im Organismus etwas auszusagen.

Diesen letzten Standpunkt möchten wir besonders betonen im Hinblick auf die Versuche von Knowlton und Starling, sowie von Landsberg.

So interessant ihre Ergebnisse an sich sind, für das Verhalten des Muskels im lebenden diabetischen Tier haben sie keine Beweiskraft. Es ist sehr wohl möglich, daß der isolierte diabetische Muskel Zucker genau so gut verwerten kann wie der normale; daß er aber

1) a. a. O.
2) Journ. of Phys. Bd. 47, S. 1, 137 und 381.
3) Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115.

diese Fähigkeit nicht besaß, solange er einen Teil des diabetischen Körpers bildete. Um dies zu verstehen, kann man sich etwa die folgende Vorstellung bilden: Zum Bestande jedes Muskels gehört eine Reihe von Zymasen und Oxydasen, deren Aufgabe es ist, das Hexosemolekül bis zu seinen letzten Bruchstücken oxydativ abzubauen. Dieses Fermentgetriebe bedarf, um sich den wechselnden Erfordernissen des Stoffwechsels anzupassen, einer Regulation, die geleistet wird durch Änderungen in den Wirkungsbedingungen der Fermente. Diese Änderungen herbeizuführen, ist die Aufgabe der verschiedenen inneren Sekrete, die im Blute kreisen. Steigt der Energiebedarf des Muskels, so wirken sie auf den Fermentmechanismus in ihrer Gesamtheit im Sinne einer Förderung; ruht der Muskel, so rufen sie Hemmung hervor oder verhalten sich indifferent. Wird ihre Korrelation durch Entfernung einer fördernden Komponente (etwa durch die Pankreasexstirpation) gestört, so kommt es zum Überwiegen der hemmenden, eine Vorstellung, die durch die Arbeiten von Eppinger, Rudinger und Falta sehr wahrscheinlich geworden ist.

Dieser letztere Zustand würde beim pankreaslosen Tier vorliegen. Entfernt man nun den diabetischen Muskel aus dem Körper und läßt ihn bei künstlicher Durchströmung arbeiten, so befindet er sich unter gleichen Verältnissen wie der isolierte normale Muskel. Denn jetzt sind beide den Einflüssen der inneren Sekretion, wenigstens nach Aufbrauch des etwa vorhandenen Hormonvorrats, entzogen, und nur der in ihnen vorhandene Fermentmechanismus ist für ihre kohlehydratabbauende Tätigkeit maßgebend. Daß dieser aber durch die Pankreasexstirpation eine Anderung erfahren sollte, ist schwerlich einzusehen.

Hierdurch wird es verständlich, ja sogar wahrscheinlich, daß der ausgeschnittene diabetische Muskel sich nicht von dem normalen unterscheidet, und es ist klar, daß die Resultate der englischen Autoren und Landsbergs keine Schlüsse auf das Verhalten des diabetischen Gesamtorganismus gestatten.

Die Erhaltung der normalen Zirkulation scheint also unerläßlich, wenn man an einem zuckerverbrauchenden Organ in der Norm und vergleichsweise im Diabetes experimentieren will. Unter dieser Bedingung sollte nun durch unsere Versuche entschieden werden:

1. Läßt sich der Kohlehydratverbrauch des arbeitenden Muskels an einem Sinken seines Gesamtkohlehydratgehaltes wie seiner einzelnen Kohlehydratkomponenten zahlenmäßig nachweisen?

2. Läßt sich eventuell die gleiche Verschiebung im Kohlehydratgehalt auch am Muskel des pankreaslosen Tieres erkennen?

I.

Daß der frische, von Blut befreite, schnell abgetötete Säugetiermuskel Traubenzucker enthält, ist eigentlich selbstverständlich. Es wäre deshalb erstaunlich gewesen, wenn Embden[1]) den unter sterilen Bedingungen schnell gewonnenen Preßsaft des Hundes kohlehydratfrei befunden hätte. Embden hat diesen Irrtum berichtigt und den Befund des einen von uns (Forschbach) bestätigt, daß die enteiweißten Preßsäfte stark reduzieren. Bei den Versuchen von Forschbach war mehrmals die auffallende Abnahme dieser reduzierenden Substanzen im Preßsaft an ermüdeten Hundemuskeln beobachtet worden. Doch reichten die Versuche für eine exakte Messung nicht aus.

Wir müssen nun zunächst das Verhalten der Kohlehydrate im Hundemuskel unter unseren Versuchsbedingungen in Ruhe und nach Arbeit festzulegen suchen.

Am Warmblütermuskel innerhalb der Zirkulation ist nur das Verhalten des Glykogens von Seegen[2]) genauer untersucht worden, der eine beträchtliche Abnahme unter dem Einfluß der Arbeit feststellte.

Über die Glukose findet sich in den Lehrbüchern noch immer die alte Angabe Rankes[3]), der zufolge der Froschmuskel, der ausgeschnittene wie der in der Zirkulation befindliche, beim Tetanisieren zuckerreicher wird. Dagegen fehlen Untersuchungen über die Glukose im lebenden arbeitenden Muskel von Warmblütern.

Es war daher zu prüfen, ob die Angaben Rankes auch für diesen gültig sind, oder ob sich etwa ein Absinken der Muskelglukose zeigen ließe.

Das letztere war uns von vornherein wahrscheinlicher, da man allgemein annimmt, daß die Muskelarbeit mit einem Kohlehydratverbrauch einhergeht, wenngleich diese Lehre sich im wesentlichen nur auf den Schwund des Glykogens stützt, den die meisten älteren Autoren zu Unrecht mit einem Kohlehydratschwund identifizierten. Auch die erwähnten Erfahrungen am Preßsaft wiesen daranf hin.

Neben Glykogen und Glykose enthält der Muskel aber noch Zwischenprodukte des Glykogenabbaues, Dextrine und ein Disaccharid, über deren Natur noch keine Einigkeit erzielt ist. Wie

1) Embden, Kalbelah, Engel, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 45ff.; Kondo, Ebenda S. 63ff.

2) Arch. f. Anat. u. Phys. 1895, S. 242 und 1896, S. 383.

3) Ranke, Der Tetanus. Leipzig 1865.

aus unseren Versuchen hervorgeht, ist die Menge dieser Stoffe durchaus nicht zu vernachlässigen und kann, zumal im diabetischen Muskel, einen sehr beträchtlichen Teil der Gesamtkohlehydrate ausmachen.

Erst vor kurzer Zeit haben Parnas und Wagner[1]) in einer verdienstvollen Arbeit darauf hingewiesen, daß die Summe des Glykogens und der Glykose allein nur ein unvollständiges Bild vom Kohlehydratbestand eines Muskels zu geben vermag, solange man nicht die Menge der Gesamtkohlehydrate kennt. Mit Hilfe eigener Methoden bestimmten sie den Gesamtkohlehydratbestand isolierter Froschmuskeln unter den verschiedensten äußeren Bedingungen.

Über das Verhalten der Gesamtkohlehydrate des Hundemuskels während der Arbeit liegen bisher keine Angaben vor.

Methodik.

Sämtliche Versuche wurden an mittelgroßen oder kleineren Hunden in Morphium-Äthernarkose vorgenommen. Um bakterielle Einflüsse auf die Analysenresultate auszuschalten, wurde auf möglichst aseptisches Vorgehen besonderer Wert gelegt und unter Anwendung von Eiskühlung gearbeitet. Nach der Morphiuminjektion wurde der ganze Unterkörper des Tieres abrasiert und sorgfältig mit Jodtinktur desinfiziert. In Narkose wurde sodann die Muskulatur des einen Oberschenkels mittels der faradischen Ströme eines Bergonié-Apparates zu kräftigen tetanischen Kontraktionen gereizt, während das andere Bein ruhig dalag, um später zur Ermittlung der Ruhewerte zu dienen. Die Dauer des Einzeltetanus betrug etwa $^1/_3$ Sekunde. Die Zahl der Tetani schwankte in den einzelnen Versuchen von 30—46 in der Minute. Die Reizung geschah mittels zweier Plattenelektroden, von denen die größere an der Rückseite, die kleinere an der Vorderseite des Oberschenkels meist etwas oberhalb des Knies im Sulcus medialis angebracht wurde. Die Lage der Elektroden mußte dabei jedesmal so ausprobiert werden, daß auch bei stärkeren Strömen keine Stromschleifen auf die andere Seite übergingen und dadurch auch das Ruhebein zum Mitzucken brachten. Sobald die Zuckungen nach mehreren Stunden schwächer zu werden begannen, wurde das Tier durch Verbluten aus der Carotis getötet, nach Eröffnung des Abdomens Aorta und V. cava durchschnitten und unter gleichmäßigen passiven Bewegungen beider Beine möglichst vollkommen aus diesen entfernt. Jede Extremität wurde dann mitsamt der dazu gehörigen Beckenhälfte in der Art. sacroiliaca vom Sakrum abgetrennt, sofort auf eisgekühlten Schalen die gesamte Oberschenkelmuskulatur beider Seiten abpräpariert und mit Pinzette und Schere von allem anhaftenden Fett und Bindegewebe befreit. Ruhe- und Arbeitsmuskeln wurden nun gleichzeitig durch zwei Fleischmaschinen getrieben, die längere Zeit vorher auf Eis gelegen hatten, der Fleischbrei auf kalten Schalen aufgefangen, gründlich durchmischt, sogleich in zwei bzw. drei Portionen in Erlenmeyer-Kolben von genau bekanntem Gewicht eingefüllt

1) Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 61, S. 387.

und diese sofort mit Gummistöpseln verschlossen. Während des nun folgenden Wägens der gefüllten Kolben standen die nichtgebrauchten auf Eis. Schließlich wurden alle Proben gleichzeitig abgetötet, und zwar die zur Glykogenbestimmung dienenden durch Übergießen mit siedender 60%iger KOH die zur Gesamtkohlehydrat- bzw. Glukosebestimmung mit siedendem Wasser, bzw. 96%igem Alkohol. Näheres ist bei den einzelnen Versuchen angegeben. Auf Schnelligkeit und gute Eiskühlung wurde stets geachtet, um nicht nur beim normalen, sondern vor allem beim diabetischen Muskel, dessen Glykogenbestand an sich schon stark reduziert ist, den postmortalen Glykogenschwund nach Möglichkeit einzuschränken.

Die Glykogenbestimmung wurde stets nach Pflügers Methode vorgenommen, in der Art, wie er sie zuletzt beschrieben hat[1]). Nach der Inversion wurde die Glukose nach der Methode von Lehmann-Maquenne titriert. Die Ausführung geschah in der im Embdenschen Institut üblichen Weise[2]).

Zur Bestimmung der Glukose wurde von dem zum Abtöten benutzten Alkohol in ein Becherglas abgegossen, der Muskelbrei in einen großen Porzellanmörser von etwa 40 ccm Ø übergeführt und mit einem großen Pistill $^1/_2$—1 Stunde lang zu einer feinen, gleichmäßigen Paste zerrieben. Pistill und Mörser waren der Einrichtung nachgebildet, die Buchner bei seinem Verfahren der Zymasedarstellung zum Zerreiben der Hefezellen anwendet und haben sich auch für den vorliegenden Zweck recht bewährt. Man bringt den feinen Muskelbrei unter öfterem Ausspülen des Mörsers mit Alkohol und Aufpipettieren der letzten Anteile in das Becherglas mit dem vorher abgegossenen Alkohol zurück, gibt so viel Alkohol hinzu, daß auf 50 g Muskeln etwa 400—500 ccm Alkohol kommen und läßt unter öfterem Umrühren etwa 12 Stunden stehen. Nach dieser Zeit wird durch ein Filter aus dichter, gut ausgekochter stärkefreier Leinwand abgesaugt, der abgepreßte Rückstand jetzt in 60%igem Alkohol suspendiert und die Extraktion noch zweimal in 60%igem Alkohol wiederholt. Der nun bleibende Rückstand diente zur Bestimmung der Gesamtkohlehydrate[3]), während die vereinigten alkoholischen Filtrate in der von Parnas und Wagner[4]) geübten Weise bei schwach saurer Reaktion auf dem Wasserbade eingeengt und durch Wasserzusatz allmählich in eine wässerige Lösung übergeführt wurden. Man neutralisiert genau mit Soda, fällt mit 50%iger Quecksilberazetatlösung, füllt das mit H_2S entquecksilberte und eingeengte Filtrat auf ein bestimmtes Volumen auf und titriert die Glukose nach Lehmann-Maquenne.

Vor Anwendung dieser Methode haben wir uns jedoch überzeugt, daß die schließlich erhaltene reduzierende Substanz wirklich Glukose, und zwar nur Glukose ist. War es doch wohl denkbar, daß ein etwa im Muskel vorhandenes Disaccharid in das alkoholische Filtrat überging und die erhaltene Reduktion nicht allein der Glukose zukam. Wir haben deshalb in sämtlichen Versuchen am normalen wie am diabetischen Tier die

1) Abderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden II, S. 872.
2) Griesbach, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 89.
3) S. weiter unten.
4) a. a. O., S. 392.

erhaltenen Endflüssigkeiten nach der Titration der Hydrolyse unterworfen: In keinem Falle trat eine Vermehrung der Reduktion ein. Die Anwesenheit von Disacchariden war demnach auszuschließen.

Um ferner den Nachweis zu erbringen, daß es sich wirklich um Glukose handelte, wurde das Osazon dargestellt. Mit Alkohol, Chloroform und Äther gründlich gewaschen und zweimal aus Pyridin-Alkohol umkrystallisiert, ergab es den Schmelzpunkt 204—205°. Mikroskopisch waren die für Glukosazon charakteristischen Nadeln und Büschel erkennbar.

Zweitens wurde versucht, eine Übereinstimmung zwischen den polarimetrisch und titrimetrisch ermittelten Werten zu erzielen.

Prüft man die schließlich erhaltene Flüssigkeit auf ihr optisches Verhalten, so findet man sie in der Regel inaktik oder schwach linksdrehend. Trotzdem läßt sich eine Übereinstimmung zwischen Drehung und Reduktion erreichen, wenn man sich eines von Neuberg[1]) angegebenen Verfahrens bedient. Neuberg fand, daß sich Zuckerarten in Flüssigkeiten tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, die zugleich linksdrehende tiefere Eiweißspaltprodukte, Aminosäuren, Peptone, Amide usw. enthalten, exakt polarimetrisch bestimmen lassen, wenn man letztere durch eine kombinierte Quecksilberazetat- und Phosphorwolframsäurefällung beseitigt. Diese wurde im vorliegenden Falle angewandt und im Versuch 1 gute Übereinstimmung erzielt.

Versuch 1.

500 ccm mit Hg-Azetat gefällter und entquecksilberter Muskelextrakt werden mit 50%iger Phosphorwolframsäure ausgefällt, unter Zusatz von Kieselgur abfiltriert, Phosphorwolframsäure mit Baryt in Substanz unter stetem Rühren entfernt, filtriert, und die schwach bläulich gefärbte Flüssigkeit durch ein paar Tropfen HNO_3 entfärbt.

Gehalt an Glukose.

Polarisation 0,079%, Titration 0,075% (Lehmann-Maquenne).

Weniger befriedigend war das Ergebnis von

Versuch 2.

170 ccm Muskelextrakt wurden in gleicher Weise behandelt wie in Versuch 1.

Gehalt an Glukose.

Polarisation 0,143%, Titration 0,218% (Lehmann-Maquenne).

Es waren also scheinbar noch linksdrehende Substanzen vorhanden. Es mußte daher versucht werden, die Phosphorwolframsäurefällung vollständiger vorzunehmen. Nun hat diese die Eigenschaft, daß sich ein Punkt vollständiger Ausfällung überhaupt nicht genau erreichen läßt, denn bei einer Konzentration, bei der gewisse Substanzen erst ausgefällt werden, gehen bereits gefällte schon wieder in Lösung. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde im folgenden Versuch fraktioniert ausgefällt, indem

1) Bioch. Zeitschr. Bd. 37, S. 142.

nach Fällung der Hauptmenge der Niederschlag jedesmal vor dem Zusetzen neuer Mengen des Fällungsmittels abfiltriert wurde. Vor der letzten Fällung wurde die Flüssigkeit stark konzentriert. Das Ergebnis zeigt

Versuch 3.

170 ccm Muskelextrakt; 4 mal fraktioniert mit Phosphorwolframsäure gefällt, weitere Behandlung wie in Versuch 1.

Gehalt an Glukose.

Polarisation 0,045%, Titration 0,046% (Bertrand), 0,03% (Lehmann-Maquenne).

Hierdurch ist zur Genüge bewiesen, daß in der Tat die Reduktion in der aus dem alkoholischen Muskelextrakt erhaltenen Flüssigkeit nur auf Glukose zu beziehen ist.

Wesentlich umständlicher als die Bestimmung der Glukose gestaltet sich die der Gesamtkohlehydrate. In einem Versuch wurden Glukose und Gesamtkohlehydrate in je einer gesonderten Muskelportion ermittelt; in den übrigen diente eine Portion zur Bestimmung beider.

Die Gesamtkohlehydrate des frischen Muskels ergaben sich als Summe der Glukose im alkoholischen Extrakt und der Gesamtkohlehydrate in dessen Rückstand.

Als Methode der Gesamtkohlehydratbestimmung kam vor allem das von Parnas und Wagner benutzte Verfahren in Betracht, das kurz zusammengefaßt folgenden Weg einschlägt:

Die Muskeln werden 3 mal mit siedendem Wasser erschöpft und im Rückstand das Glykogen nach Pflüger bestimmt. Die vereinigten wässerigen Filtrate, die einen Teil des Glykogens, Zwischenprodukte und Glukose enthalten, werden mit 2% H_2SO_4 hydrolysiert, die Schwefelsäure mit Barytlauge entfernt. Man neutralisiert, fällt N-haltige Extraktivstoffe mit Hg-Azetat aus, entquecksilbert mit H_2S, engt ein, hydrolysiert nochmals mit HCl und bestimmt die Glukose in der neutralen, auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllten Endflüssigkeit durch Titration nach Bertrand.

In mehreren Versuchen haben wir uns überzeugt, daß dieses Verfahren bei Kontrollbestimmungen gut übereinstimmende Werte liefert. Aber für den einzelnen Arbeiter ist es doch recht umständlich und zeitraubend, zumal wenn mehrere Bestimmungen zugleich auszuführen sind.

Wir haben uns deshalb bemüht, einen Weg zu finden, der bei gleicher Exaktheit auf einfachere Weise zum Ziel führt und zugleich einen Einwand ausschließt, den man gegen die Methode von Parnas und Wagner vorbringen könnte.

Diese bestimmen im Muskelrückstand, der 3 mal mit Wasser extrahiert ist, nur das Glykogen. Sie setzten also voraus, daß alle Dextrine in den wässerigen Extrakt übergegangen sind. Das ist nicht bewiesen. Es ist im Gegenteil wohl denkbar, daß höhere Dextrine durch wässerige Extraktion überhaupt nicht völlig aus dem Muskel auszuziehen sind, ähnlich wie man dies durch die Arbeiten Pflügers vom Glykogen weiß.

In der Annahme, daß dies in der Tat bei der Parnasschen Methode eine Rolle spielen könnte, wurden wir dadurch bestärkt, daß diese bei

drei vergleichenden Bestimmungen stets etwas niedrigere Werte lieferte, als das von uns angewandte Verfahren.

Nach dem Vorschlage des einen von uns (Schäffer) wurde eine Modifikation der Methode von Parnas und Wagner ausgestaltet, die sowohl deren zeitraubende Wasserextraktion wie auch die gesonderte Glykogenanalyse vermeidet.

Hierbei wird der zerkleinerte Muskelbrei zunächst mit schwacher Salzsäure völlig aufgeschlossen, nach weiterem Säurezusatz hydrolysiert[1]), um alle höheren Kohlehydrate in niedere Zucker zu verwandeln, die saure Flüssigkeit mit Sublimat (nach Schenck) enteiweißt, das neutrale Filtrat mit Hg-Azetat von N-haltigen Extraktivstoffen befreit und nun so weiter behandelt, wie Parnas und Wagner es für die vereinigten Filtrate (A + B) angeben[2]).

Wir übergehen hier die zahlreichen Vorversuche und heben nur hervor, daß Kontrollbestimmungen untereinander gute Übereinstimmung zeigten.

Im einzelnen wird das Verfahren folgendermaßen ausgeführt:

Man bringt etwa 50 g gut zerkleinerten, frischen Muskelbrei oder auch den abgepreßten, zerriebenen Rückstand des zur Glukosebestimmung dienenden alkoholischen Filtrats, der einer bekannten Menge frischen Muskels entspricht, in einen großen Erlenmeyer-Kolben, dessen Bodenfläche etwa 15 cm Durchmesser haben soll, fügt etwa 300 ccm Wasser hinzu, schüttelt gut um, um größere Partikel zu verteilen, setzt auf 100 ccm Wasser 1 ccm rauchende HCl (D = 1,19) hinzu, so daß die Flüssigkeit etwa 0,4 % HCl enthält und beginnt nun auf dem Baboblech am Rückflußkühler mit sehr kleiner Flamme vorsichtig zu erhitzen. Die Muskulatur quillt hierbei zu einer dicken Flüssigkeit auf, die beim weiteren Erhitzen wieder dünnflüssiger wird, und ist nach ½—1 Stunde vollkommen zerfallen, **so daß keinerlei größere Teile mehr zu erkennen sind.** Nunmehr fügt man so viel rauchende Salzsäure hinzu, daß die Flüssigkeit im ganzen 2 % HCl enthält und erhitzt 3 Stunden lang im Wasserbad oder im Dampftopf auf 100°. Nach dem Erkalten spült man mit 300 ccm 5%iger Sublimatlösung in einen 750 ccm-Meßkolben über, schüttelt kräftig um, füllt mit Wasser bis zur Marke auf und läßt über Nacht im Eisschrank stehen. Am nächsten Morgen saugt man, ohne nachzuwaschen, ab, leitet durch das Filtrat Schwefelwasserstoff, filtriert wieder und vertreibt den überschüssigen H_2S durch einen Luftstrom. 500 ccm des Filtrats werden mit Natronlauge genau neutralisiert, mit 50%iger Hg-Azetatlösung gefällt. Vom Niederschlag wird abfiltriert und mit einer Hg-Azetatlösung von gleicher Hg-Konzentration wie die ausgefällte Lösung nachgewaschen. Ein wesentlicher Überschuß des Fällungs-

1) Die HCl-Hydrolyse des gesamten Organbreies wurde zuerst von Röhmann (Biochemie 1908, S. 231) zur Bestimmung der Gesamtkohlehydrate in der Leber angewandt.

2) a. a. O., S. 394.

mittels muß vermieden werden, da der Niederschlag im Überschuß des Hg-Azetats wieder löslich ist. Man entquecksilbert durch H_2S, saugt unter Nachwaschen mit Wasser vom Sulfidniederschlag ab, vertreibt H_2S durch Durchleiten von Luft und engt auf dem Wasserbade unter steter Kontrolle der Reaktion, die schwach sauer bleiben muß, ein. Man verfährt hierbei zweckmäßig so, daß man die Eindampfschale nicht direkt auf das Wasserbad, sondern auf ein Ringstativ etwas oberhalb des Kesselrandes setzt. Durch Höher- oder Niedrigerstellen des Stativringes kann man die Entfernung von Wasserbad und Schale und damit die Temperatur der Flüssigkeit beliebig regulieren. In dem Maße, als das Volum abnimmt, wird die Schale vom Wasserbad entfernt und dadurch ein Absetzen von braunen Zersetzungsprodukten am Rande der Lösung gegen Ende des Einengens mit Sicherheit vermieden. Man gibt jetzt starke Salzsäure hinzu, bis rotes Kongopapier gerade gebläut wird und spült in einem 150 ccm-Kolben hinüber, an dem man eine Marke für 100 ccm angebracht hat. Mit dem Spülwasser füllt man auf 100 ccm auf, gibt noch 2 ccm rauchende Salzsäure hinzu und erhitzt $1^1/_2$ Stunden auf 100°. Nach dem Erkalten wird neutralisiert und bis zur Marke aufgefüllt. Nunmehr ist die Lösung zur Titration nach Lehmann-Maquenne bereit. Letztere Methode bietet vor der Bertrandschen, die Parnas und Wagner anwenden, neben ihrer größeren Einfachheit auch den Vorteil, daß selbst größere Salzmengen die Bestimmung in keiner Weise stören (Embden u. a.).

Die Menge der Zwischenprodukte (Dextrine, Disaccharide) ist stets rechnerisch ermittelt worden:

Gesamtkohlehydrate — (Glykogen + Glukose) = Zwischenprodukte.

Schließlich mußte noch eine Fehlerquelle vermieden merden, die in früheren Versuchen über den Einfluß der Arbeit auf den Kohlehydratgehalt des Muskels nicht berücksichtigt worden ist. Ranke hat schon 1865 nachgewiesen, daß der Wassergehalt der Muskeln bei der Arbeit steigt. Hierdurch allein könnte beim Vergleich von Ruhe- und Arbeitsmuskeln eine Abnahme der Kohlehydrate im Arbeitsmuskel vorgetäuscht werden. Wir haben deshalb in allen Versuchen Trockensubstanzbestimmungen ausgeführt und die gefundenen Arbeitswerte auf den Trockensubstanzgehalt der Ruhemuskeln umgerechnet, so daß sie mit den Ruhewerten direkt vergleichbar wurden.

II. Versuche am normalen Tier.

Versuch 1.

16. X. 1916. Hund von 11,8 kg Gewicht. Kräftige Zuckungen. Um die Arbeitsleistung zu vergrößern, wird das Bein mit Sandkissen belastet und derart gelagert, daß es bei jeder Zuckung ein angebundenes, mehrere Kilo schweres Gewicht hebt. Die Reizung beginnt mit Strömen von 5 Milliampère, wird nach 1 Stunde auf 10, nach $2^3/_4$ Stunden

auf 24, nach 3 Stunden auf 65 Milliampère verstärkt. Weiteres Verstärken ist unmöglich, da sonst auch das andere Bein mitzuckt. Die Zahl der Tetani beträgt 46 pro Minute. Nach 5 stündiger Arbeit werden die Zuckungen sehr schwach und der Versuch wird abgebrochen. Vom Arbeits- und Ruhemuskel werden symmetrische Teile der Oberschenkelmuskulatur abpräpariert und je zwei Proben abgewogen. In der einen wird das Glykogen, in der anderen Glukose und Gesamtkohlehydrate bestimmt. Das Resultat zeigt Tabelle 1.

Wie man sieht, hat unter dem Einfluß der Arbeit eine beträchtliche Abnahme der Gesamtkohlehydrate auf 33,33 % des Ausgangswertes stattgefunden, an der sowohl das Glykogen, die Zwischenprodukte (Dextrine und Disaccharide[1]), als auch

1) Daß der Muskel ein Disaccharid enthält, ist schon von älteren Autoren auf Grund der Zunahme der Reduktion nach Hydrolyse von Muskelextrakten angenommen worden (Pavy, Panormoff). Wir haben in Sonderversuchen dies wiederholt bestätigt. Für die Identifizierung dieser Körper haben wir eine besondere Methode ausgearbeitet, die durch augenblickliche Abtötung des Muskels auch die kürzeste Fermentfortwirkung unterbindet. Diese Versuche sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Tabelle 1 (Normalversuch vom 16. X. 1916)*).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zustand des Muskels	Gewichte: Glykogen	Gewichte: Gesamtkohlehydrate und Glukose	Glykogen (als Glukose)		Gesamtkohlehydrate im Rückstand des alkoholischen Filtrats (Glykogen und Zwischenprodukte)		Zwischenprodukte	Glukose		Gesamtkohlehydrate	Bemerkungen
	g	g	mg	%	mg	%	%	mg	%	%	
Ruhe . . .	97,37	77,89	491	0,504	478	0,614	0,110	149	0,192	0,806	Trockensubstanz 24,01 %
Arbeit. . .	68,24	72,45	48	0,070	112	0,155	0,085	72	0,099	0,254	» 22,63 »
Arbeit korr.	64,32	68,29	—	0,074	—	0,164	0,090	—	0,105	0,269	Umgerechnet auf 24,01 » Trockensubstanz

*) In dieser und den folgenden Tabellen sind die direkt vergleichbaren Werte fett gedruckt.

die Glukose beteiligt ist. Am deutlichsten ist das Absinken des Glykogens, dessen Bestand nach der Arbeit nur noch 14,7% des Anfangswertes beträgt. Die Glukose ist etwa auf die Hälfte abgesunken; die kleinste Differenz zeigen die Zwischenprodukte. Der Schwund des Glykogens steht mit den von Seegen[1]) erhaltenen Resultaten im Einklang. Hingegen steht die Abnahme der Glukose im Widerspruch zu den Angaben Rankes, die am Froschmuskel gewonnen sind.

Zur Beurteilung ist folgendes hinzuzufügen: Wie wir heute besonders durch die Arbeiten Lessers[2]) wissen, findet in der Anoxybiose ein ungleich stärkerer Glykogenschwund statt als bei normaler O_2-Zufuhr. Anoxybiotische Verhältnisse liegen in gewissem Umfange aber auch bei unserer Versuchsanordnung vor. Zuntz[3]) weist darauf hin, daß im Gegensatz zur normalen willkürlichen Innervation, die zur Gefäßerweiterung führt (Chauveau und Kauffmann), die elektrische Reizung der Muskeln mit einer Erregung der Vasokonstriktoren verbunden ist. Auf diese Weise kommt es zum Abnehmen der durchströmenden Blutmenge und damit leicht zum O_2-Mangel. Ein solcher ist aber für die Zwecke dieser Versuche gerade erwünscht. Denn wenn der von Zuntz[4]) aufgestellte Satz richtig ist, daß die besondere Rolle der Kohlehydrate im Stoffwechsel des Muskels darin besteht, daß sie die alleinige Energiequelle in der Anoxybiose bilden, so wird der Muskel durch die elektrische Reizung gleichsam gezwungen, in erster Linie auf Kosten der Kohlehydrate zu arbeiten. Auf diese Weise werden die Ausschläge größer.

Der jeweilige Bestand des Muskels an Glukose hängt von dem gegenseitigen Verhältnis zweier Faktoren ab: dem Verbrauch im Stoffwechsel einerseits, der Nachlieferung aus dem Muskelglykogen und dem Blute andererseits. Der Versuch zeigt nun, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen der Verbrauch die Nachlieferung bei weitem übertrifft, so daß ein Kohlehydratverbrauch während der Muskelarbeit bei erhaltener Zirkulation mit starkem Ausschlag erkennbar wird. Vielleicht spielt hierbei der gesteigerte Kohlehydratverbrauch in der Anoxybiose mit.

---

1) a. a. O.
2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 56, S. 467.
3) Oppenheimers Handb. d. Bioch. IV, S. 842.
4) a. a. O., S. 846.

Versuch 2.

27. X. 1916. Hund von 5,5 kg Gewicht. Schlecht genährtes Tier. Die Zuckungen sind von mäßiger Stärke, halten aber 7 Stunden an, ohne wesentlich schwächer zu werden. Pro Minute erfolgen 36 Tetani. Die Stromstärke wird allmählich von 20 auf 35 Milliampère verstärkt. Nach Beendigung der Reizung werden die Muskeln beider Oberschenkel abpräpariert und von jedem Muskelbrei 3 Portionen abgewogen. Glukose und Gesamtkohlehydrate wurden in je einer besonderen Probe bestimmt. Aus äußeren Gründen mußte in diesem Versuch die sonst stets angewandte Eiskühlung während des Abpräparierens und Wägens fortfallen, und außerdem verstrichen etwa $^3/_4$ Stunden bis zur Abtötung der Muskelportionen. Hieraus erklären sich die niedrigen Werte für das Glykogen und die hohen für die Glukose. Sie sind der Ausdruck postmortaler Vorgänge. Im übrigen bringt dieser Versuch die Bestätigung des ersten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Wieder zeigt sich ein bedeutender Glykogenschwund infolge der Arbeit. Beträchtlich ist auch die Abnahme der Glukose, geringer die der Zwischenprodukte. Dementsprechend sind die Gesamtkohlehydrate auf etwa 66 % des Anfangswertes abgesunken.

Im Vergleich zu Versuch 1 sind die Differenzen zwischen Arbeits- und Ruhemuskel hier geringer. Es liegt nahe, zur Erklärung an eine Parallelität zwischeu dem Kohlehydratverbrauch und der Größe der geleisteten Arbeit zu denken. Eine solche ist, zumal in der Anoxybiose, bei der ja nach Zuntz die

Tabelle 2 (Normalversuch vom 27. X. 1916.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zustand des Muskels	Gewichte: Glykogen	Gewichte: Glukose	Gesamtkohlehydrate	Glykogen (als Glukose)		Glukose		Zwischenprodukte	Gesamtkohlehydrate		Bemerkungen
	g	g	g	mg	%	mg	%	%	mg	%	
Ruhe . . .	41,22	49,56	32,09	156	0,379	221	0,446	0,238	341	1,063	Trockensubstanz 21,36 %
Arbeit . . .	51,71	55,94	45,28	81	0,157	190	0,339	0,199	315	0,695	» 21,03 »
Arbeit korr.	50,91	55,07	44 58	—	0,159	—	0,344	0,202	—	0,705	Umgerechnet auf 21,36 » Trockensubstanz

Kohlehydrate die alleinige Quelle der Muskelkraft bilden, ohne Zweifel auch bei erhaltener Zirkulation vorhanden, sofern man unter »Größe der Arbeit« nicht die Gesamtmenge der in einem Versuch geleisteten Arbeit, sondern die Größe der Arbeit pro Zeiteinheit, also den Effekt, versteht.

Nun dürfte zwar die Gesamtmenge der Arbeit dieses Versuchs in Anbetracht der längeren Versuchsdauer nicht wesentlich hinter der des vorigen Versuchs zurückstehen; aber der Effekt war bedeutend geringer und macht den kleineren Kohlehydratverlust ohne weiteres verständlich.

Neben dieser geringeren Leistungsfähigkeit kommt der schlechte Ernährungszustand des Tieres auch in dem hohen Wassergehalt seiner Muskeln zum Ausdruck.

Ergebnis: Die Gesamtkohlehydratmenge normaler, in der Zirkulation befindlicher Hundemuskeln erfährt bei der Arbeit eine beträchtliche Abnahme. An dieser sind sämtliche einzelnen Kohlehydrate beteiligt: Das Glykogen (Bestätigung der Angaben Seegens), die Zwischenprodukte (Dextrine und das Disaccharid) und die Glukose.

Im folgenden haben wir die gleiche Versuchsanordnung auf pankreaslose Hunde übertragen.

III. Versuche am pankreasdiabetischen Tier.

Versuch 1.

Einem kräftigen Hund von 16 kg Gewicht wird am 29. X. 1916 das Pankreas total entfernt. Bei der makroskopischen Prüfung sind keinerlei Reste von Drüsengewebe mehr erkennbar. Das Tier übersteht den Eingriff sehr gut und zeigt große Freßgier. Das nähere Verhalten geht aus Tabelle 3 hervor. In der zweiten Spalte bedeutet die erste Zahl das wirkliche Harnvolumen, die zweite das Spülwasser des Käfigs.

Tabelle 3.

Datum	Harnmenge ccm	Spezifisches Gewicht	Zucker %	Zucker pro die g	Stickstoff %	Stickstoff pro die g	D : N	Bemerkungen
1. XI.	1900 + 100	1018	2,1	42,00	0,76	15,23	2,76	Gewicht 15,1 kg. Hunger.
2. XI.	2100 + 120	1025	3,7	84,14	1,04	23,12	3,53	50 g Pferdefleisch.
3. XI.	1170 + 140	1039	5,0	65,50	1,62	21,27	3,07	Gewicht 13,4 kg. 500 g Pferdefleisch.
4. XI.	1770 + 230	1037	4,2	84,00	1,75	35,11	2,39	1000 g Pferdefleisch.

Am 5. XI. 1916, also am 7. Tage nach der Pankreasexstirpation, findet der Versuch statt. Das Gewicht des Tieres ist jetzt auf 10,9 kg

gesunken. Trotz der starken Abmagerung unterscheidet sich der Kräftezustand kaum von dem eines normalen Tieres. Die Bauchwunde zeigt nur an zwei Nähten eine geringe Eiterung.

Die Einzelheiten dieses Versuchs entsprechen völlig den Normalversuchen. Die kräftigen Zuckungen halten $5^1/_4$ Stunden in fast gleichbleibender Stärke an. Der Reizstrom wird allmählich von 30 auf 40 Milliampère verstärkt. Zahl der Tetani pro Minute 30. Es werden je zwei Portionen abgewogen und in der einen Glykogen, in der anderen Gesamtkohlehydrate und Glukose bestimmt.

Bei der Sektion findet sich ein kleiner abgekapselter Eiterherd am Pylorus. Im übrigen zeigt das Peritoneum keinerlei entzündliche Veränderungen. Duodenum in gutem Zustande.

Das Lebergewicht beträgt 333,5 g oder 3,04 % des Körpergewichts. Das ist ein hoher Wert, wenn man die von Pavy an unterernährten Tieren gefundenen Zahlen als Norm zugrunde legt, der auf eine starke Fettinfiltration der Leber hinweist.

Die Versuchsergebnisse zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 (Versuche vom 5. XI. 1916).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zustand des Muskels	Gewichte: Glykogen	Gewichte: Gesamtkohlehydrate und Glukose	Glykogen (als Glukose)		Gesamtkohlehydrate im Rückstand des alkoholischen Filtrats (Glykogen und Zwischenprodukte)		Zwischenprodukte	Glukose		Gesamtkohlehydrate	Bemerkungen
	g	g	mg	%	mg	%	%	mg	%	%	
Ruhe . . .	121,36	62,51	78	0,065	108	0,173	0,108	106	0,170	0,343	Trockensubstanz 24,06 %
Arbeit. . .	213,06	71,72	17	0,008	96	0,134	0,126	152	0,211	0,345	» 23,58 »
Arbeit korr.	208,82	70,29	—	0,008	—	0,137	0,129	—	0,215	0,352	Umgerechnet auf 24,06 » Trockensubstanz.

Das Verhalten des Glykogens stimmt mit den bisherigen Befunden überein. Die minimalen Mengen im Ruhemuskel sind durch die Arbeit praktisch vollkommen verschwunden. Deutliche und auffallende Unterschiede aber zeigen die Zwischenprodukte und die Glukose. Ganz im Gegensatz zum Muskel des nor-

malen Tieres sind ihre Werte nicht nur nicht abgesunken, sondern sogar in die Höhe gegangen. Und zwar ist die Zunahme der Glukose und der Zwischenprodukte zusammengenommen von ähnlicher Größe wie die gleichzeitige Abnahme des Glykogens:

Glukose + Zwischenprodukte (Arbeit) = 0,344 %
» + » (Ruhe) = 0,278 »
Zunahme = 0,066 %

Glykogen (Ruhe) = 0,065 %
» (Arbeit) = 0.008 »
Abnahme = 0,057 %

Die Gesamtkohlehydrate sind innerhalb der Fehlergrenzen konstant geblieben, während beide vorigen Versuche unter den entsprechenden Bedingungen gewaltige Abnahmen erkennen ließen.

Das wichtige Ergebnis dieses Versuchs besteht also darin, daß der diabetische Muskel trotz kräftiger Arbeitsleistung seine Kohlehydrate nicht vermindert hat. Nur innerhalb des Kohlehydratbestandes haben sich Änderungen vollzogen. Das spärlich vorhandene Glykogen ist von diastatischen Fermenten angegriffen worden, und die Produkte seiner Spaltung haben die schon in der Ruhe vorhandenen Abbaustufen entsprechend vermehrt. Das präformierte Hexosemolekül aber ist unangetastet geblieben, und die Zunahme seines Wertes scheint auf Kosten des verschwundenen Glykogens zu kommen.

Ist diese Deutung richtig, so muß die Gesamtkohlehydratmenge gleich geblieben sein, und das wird durch die Analyse in der Tat bestätigt.

In gleicher Richtung liegt das Ergebnis von

Versuch 2.

Hund von 7,5 kg Gewicht. Am 8. XI. 1916 totale Pankreasexstirpation. Während der folgenden Tage verweigert das Tier jede Nahrungs-

Tabelle 5.

Datum	Harnmenge ccm	Spezifisches Gewicht	Zucker %	Zucker pro die g	Stickstoff %	Stickstoff pro die g	D : N	Bemerkungen
11. XI.	320	1031	3,4	10.88	2.26	7.23	1,50	Hunger.
12. XI.	410	1026	2,2	9.02	1,36	5,57	1,62	»
13. XI.	350	1044	4,8	16.80	2,04	7,14	2,35	Einige Gramm Fleisch.
14. XI.	380	1052	5,2	19,76	1,89	7,18	2,75	Gewicht 6,3 kg. 50 g Pferdefleisch.

aufnahme und magert sichtlich ab. Nur an den beiden letzten Tagen vor dem Versuch nimmt es geringe Mengen Fleisch und etwas Wasser zu sich.

Die ausgeschiedenen Zucker- und Stickstoffmengen sind in Tabelle 5 verzeichnet.

7 Tage nach der Entfernung des Pankreas, am 15. XI. 1916, findet der Versuch statt. Die Zukkungen sind von mäßiger Stärke und halten 3 Stunden hindurch an.

Der Reizstrom beginnt mit 30 Milliampère und wird schließlich bis auf 60 verstärkt. Pro Minute führen die Muskeln 45 Tetani aus. Gesamtkohlehydrate und Glukose werden wieder in derselben Muskelportion bestimmt.

Bei der Sektion finden sich multiple Abszesse der Bauchwunde und von dieser ausgehend eine zirkumskripte Peritonitis. Magen und Duodenum sind mit der Umgebung Verwachsungen eingegangen.

Die Leber ohne Gallenblase wiegt 174 g und macht somit 2,76 % des Körpergewichts aus.

Unmittelbar nach Eintritt der Narkose und am Ende des Versuchs wurde der Blutzucker bestimmt. Dieser zeigt ganz besonders hohe Werte, die zum Teil auf die Eindickung des Blutes durch mangelnde Flüssigkeitszufuhr, teils auch auf die Wirkung der Narkotika zu beziehen sind.

Nach Eintritt der Narkose: 0,555 %.
Am Ende » » 0,608 »

Die Bestimmung geschah nach der Methode von Möckel und Frank. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Wie es bei dem hungernden Tier zu erwarten war, ist der Glykogenbestand außer-

Tabelle 6 (Versuch vom 15. XI. 1916).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zustand des Muskels	Gewichte Glykogen	Gewichte Gesamtkohlehydrate und Glukose	Glykogen (als Glukose)		Gesamtkohlehydrate im Rückstand des alkoholischen Filtrats (Glykogen und Zwischenprodukte)		Zwischenprodukte	Glukose		Gesamtkohlehydrate	Bemerkungen
	g	g	mg	%	mg	%	%	mg	%	%	
Ruhe . . .	82,78	52,63	15	0,018	63	0,119	0,101	120	0,229	0,348	Trockensubstanz 27,46 %
Arbeit. . .	100,97	68,63	5,8	0,0058	89	0,130	0,124	147	0,214	0,344	» 26,57 »
Arbeit korr.	97,70	66,40	—	0,006	—	0,134	0,128	—	0,221	0,355	Umgerechnet auf 27,46 » Trockensubstanz.

ordentlich gering. Trotzdem sind noch innerhalb dieser engen Grenzen Unterschiede erkennbar, die besonders bei Anstellung der qualitativen Jodprobe hervortraten. Diese war in Lösungen gleicher Konzentration im Ruhemuskel noch deutlich vorhanden, blieb aber im Arbeitsmuskel völlig aus. Letzterer ist demnach als glykogenfrei zu betrachten, und die in der Tabelle aufgeführten Werte haben nur rechnerischen Wert.

Die Zwischenprodukte zeigen eine geringe Vermehrung, die man auf den Abbau des Glykogens zurückführen könnte. Die Werte liegen jedoch innerhalb der Fehlergrenzen und erlauben daher keine Schlüsse.

Die Glukose ist im Gegensatz zum vorigen Versuch konstant geblieben. Wir sehen hierin eine Bestätigung der Annahme, daß die Vermehrung der Glukose in Versuch 1 auf Kosten des abgebauten Glykogens zu setzen ist. In diesem Versuche dagegen fehlt es an Glykogen, infolgedessen kann die Menge der Glukose nicht zunehmen, sie bleibt konstant.

Dies ist das wichtigste Ergebnis dieses Versuchs. Auch er zeigt im Gegensatz zu den Normalversuchen, daß die präformierte Glukose im diabetischen Muskel nicht abnimmt.

Wieder ist dementsprechend die Gesamtkohlehydratmenge völlig die gleiche geblieben, und dies alles, obwohl der Muskel 3 Stunden lang gearbeitet hat.

Hinzuweisen wäre noch auf den hohen Trockensubstanzgehalt der Muskeln als Folge der geringen Wasseraufnahme des Tieres.

Ergebnis: Die Muskeln pankreasdiabetischer Hunde zeigen unter den gleichen Verhältnissen ein deutlich von der Norm abweichendes Verhalten: Bei der Arbeit findet keine Abnahme der Gesamtkohlehydrate statt. Die Menge der Glukose und der Zwischenprodukte bleibt konstant oder nimmt in dem Maße zu als das Glykogen abgebaut wird. Der Glykogenabbau zeigt keine Abweichung von der Norm.

Der naheliegende Schluß, daß damit die Unfähigkeit des diabetischen Muskels, Glukose anzugreifen, erwiesen sei, ist noch gegen einige Einwände zu verteidigen. Da wir infolge der durch den Krieg bedingten Hindernisse vorläufig nicht über die Durchführung der vorliegenden Versuche hinauskommen konnten, so wollen wir die Diskussion erst im Zusammenhang bringen, wenn die Versuche erweitert und ergänzt sind. Nur noch auf ein wichtiges Ergebnis sei hier hin-

gewiesen, das sich unmittelbar aus den Analysen ergibt. Wie man aus vielfachen Bestimmungen weiß, liegt der Blutzuckergehalt total diabetischer Hunde bei etwa 0,3—0,5%. Im zweiten Versuch betrug der Wert am Anfang des Versuches 0,555%. Hiermit vergleiche man den Glukosegehalt der diabetischen Muskeln: Dieser erhebt sich nicht deutlich über die Norm. Man sieht, daß man zu Unrecht schlechthin von einer Überschwemmung der Gewebe mit Zucker im Diabetes spricht. Offenbar besitzen die Muskeln Vorrichtungen, die es ihnen ermöglichen, ihren Zuckergehalt auf einer bestimmten Höhe zu erhalten, unbeeinflußt von der Höhe des Blutzuckers. Es können also nicht allein rein osmotische Verhältnisse für den Zuckeraustausch zwischen Blut und Muskel maßgebend sein, und man wird hieraus entnehmen, daß bei gesteigertem Zuckerverbrauch des Muskels die Nachlieferung nicht einfach deshalb eintritt, weil entstandene osmotische Druckdifferenzen das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen bestrebt sind.

Daß der Körper auch sonst die Fähigkeit hat, Unterschiede der Zuckerkonzentration aufrecht zu erhalten, zeigen z. B. die vergleichenden Analysen im Blut und im Liquor cerebrospinalis.

Die Tatsache, daß der Zuckergehalt der diabetischen Muskeln keine abnorme Höhe aufweist, ist noch in anderer Hinsicht von prinzipieller Bedeutung. Es wurde oben die Anschauung erwähnt, daß im Diabetes die Überproduktion von Zucker primär vorhanden sei und diese erst sekundär durch Überschwemmung des Blutes uud der Organe zu einer Hemmung des Zuckerabbaues führe.

Es kann aber, wie die Analysen zeigen, von einer Überschwemmung der Muskeln mit Zucker gar nicht die Rede sein. Die Annahme einer sekundären Hemmung der Kohlehydratverwertung infolge Überladung der Muskeln mit Zucker kommt demnach in Wegfall.

Außerdem zeigt sich hierin die Schwäche der schon von Handmann[1]) widerlegten Annahme, daß die Zuckeranreicherung der Gewebe im Diabetes an der verminderten Resistenz des diabetischen Organismus gegen Infektionen Schuld trage.

1) Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 102, S. 1.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

82. Band 1.–2. Heft

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

82. Band 1.–2. Heft

(Mit 3 Figuren und 82 Kurven)

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1917

Ausgegeben am 4. Oktober 1917

Fonabisit-Dr. Volkmar

Formaldehyd-Natrium bisulfurosum solut. 10 % ig

in zugeschmolzenen Ampullen à 5 ccm

eingeführt in die Praxis durch **Dr. med. Volkmar, Arzt in Wiesbaden.**

Ein Originalkarton à 30 Ampullen Mk. 15.—

Ein Originalkarton à 10 Ampullen Mk. 6.—

Indikation: **Harnsäure-Intoxikationen**, deren Endursache in Störung der Leberfermentation liegt, wie **gichtische Erkrankungen, Herzkrankheiten, Arteriosklerose** (bes. Praesklerose), **Gallensteinkrankheit.**

Anwendungsweise: endovenös, täglich 1 Ampulle von 5 ccm, in leichten Fällen ca. 30 Injektionen, in schweren 50 und mehr.

Weitere Indikation: **Gewisse Infektionskrankheiten** wie **Pneumonie, Puerperalfieber, Scharlach, Erysipel, Malaria** und deren **Nachkrankheiten.**

Anwendungsweise: täglich 2 endovenöse Injektionen à 5 ccm hintereinander oder morgens und abends je 1 Injektion.

Probekartons à 10 Ampullen den Herren Ärzten gratis und franko.

Krewel & Co., G. m. b. H., chem. Fabrik, Köln a. Rh. 4.

Haupt-Detail-Depot für **Berlin und Umgegend:** Arcona-Apotheke, Berlin N. 28, Arconaplatz 5; Fernspr. Amt Norden, Nr. 8711.

Vertreter für **Hamburg:** Apotheke E. Niemitz, Georgsplatz, vis-à-vis Hauptbahnhof.

E. Leitz, Optische Werke, Wetzlar.

Berlin NW. Luisenstraße 45. **Frankfurt a. M.** Neue Mainzerstraße 24.

Mikroskope
Dunkelfeldkondensoren
Achromate
Fluoritsysteme, Apochromate
Mikrotome
Mikrophotographische- und Projektionsapparate
Prismenfernrohre

Man verlange gratis: Spezialliste 453.

Die
neue Kriegsanleihe

muß

erfolgreich ſein —
ſonſt ermutigen wir
England weiterzu-
kämpfen! — Sie

kann

erfolgreich ſein —
denn es iſt Geld
genug im Lande!
Und ſie

wird

erfolgreich ſein —
wenn jeder handelt,
als ob von ihm allein
alles abhinge!

BERN
HARD

INHALT.

Seite

I. **Gottlieb,** Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe. (Mit 1 Figur und 7 Kurven) 1

II. **Buchholtz,** Über die Wirkung der Jodide auf die Zirkulation. (Mit 2 Kurven) 30

III. **Fühner,** Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs. I. Die Wirkung auf Protozoen 44

IV. **Fühner,** Untersuchungen über den Synergismus von Giften. IV. Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur. (Mit 32 Kurven) 51

V. **Fühner,** Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. (Mit 1 Figur und 1 Kurve) 81

VI. **Amsler und Pick,** Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen. (Mit 1 Figur und 32 Kurven) 86

VII. **Mautner,** Über die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks beim Hund. (Mit 5 Kurven) 116

VIII. **Gerhardt,** Zur Lehre von der Hypertrophie des rechten Ventrikels. (Mit 3 Kurven) 122

Arsa-Lecin

Ideales und wohlfeilstes Präparat für Arsen-Eisentherapie.

Lösung von Phosphat-Eiweiß-Eisen mit Glycerinphosphorsäure und 0,01% As_2O_3

Arsen-Lecintabletten } mit Zusatz von
Jod-Lecintabletten } glycerinphosphors. Kalk.

Proben und Literatur von **Dr. E. LAVES, Hannover.**

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. **Preis eines jeden Bandes M. 17.—.**

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Eberswalde bei Berlin**

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

82. Band 3.–4. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN. — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

82. Band 3.–4. Heft

(Mit 3 Figuren und 43 Kurven)

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1917

Ausgegeben am 20. Dezember 1917

Fonabisit-Dr. Volkmar

Formaldehyd-Natrium bisulfurosum solut. 10 %ig

in zugeschmolzenen Ampullen à 5 ccm

eingeführt in die Praxis durch **Dr. med. Volkmar, Arzt in Wiesbaden.**

Ein Originalkarton à 30 Ampullen Mk. 15.—
Ein Originalkarton à 10 Ampullen Mk. 6.—

Indikation: **Harnsäure-Intoxikationen**, deren Endursache in Störung der Leberfermentation liegt, wie **gichtische Erkrankungen, Herzkrankheiten, Arteriosklerose** (bes. Praesklerose), **Gallensteinkrankheit.**

Anwendungsweise: endovenös, täglich 1 Ampulle von 5 ccm, in leichten Fällen ca. 30 Injektionen, in schweren 50 und mehr.

Weitere Indikation: **Gewisse Infektionskrankheiten** wie **Pneumonie, Puerperalfieber, Scharlach, Erysipel, Malaria** und deren **Nachkrankheiten.**

Anwendungsweise: täglich 2 endovenöse Injektionen à 5 ccm hintereinander oder morgens und abends je 1 Injektion.

Probekartons à 10 Ampullen den Herren Ärzten gratis und franko.

Krewel & Co., G. m. b. H., chem. Fabrik, Köln a. Rh. 4.

Haupt-Detail-Depot für **Berlin und Umgegend: Arcona-Apotheke, Berlin N. 28, Arconaplatz 5**; Fernspr. Amt Norden, Nr. 8711.

Vertreter für **Hamburg: Apotheke E. Niemitz, Georgsplatz,** vis-à-vis Hauptbahnhof.

E. Leitz, Optische Werke, Wetzlar.

Berlin NW. Luisenstraße 45. Frankfurt a. M. Neue Mainzerstraße 24.

Mikroskope
Dunkelfeldkondensoren
Achromate
Fluoritsysteme, Apochromate
Mikrotome
Mikrophotographische- und Projektionsapparate
Prismenfernrohre

Man verlange gratis: Spezialliste 453.

Bekanntmachung.

Die **Zwischenscheine** für die **5% Schuldverschreibungen der VI. Kriegsanleihe** können vom

26. November d. Js. ab

in die endgültigen Stücke mit Zinsscheinen umgetauscht werden.

Der Umtausch findet bei der **„Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22,** statt. Außerdem übernehmen sämtliche Reichsbankanstalten mit Kasseneinrichtung bis zum **15. Juli 1918** die kostenfreie Vermittlung des Umtausches. Nach diesem Zeitpunkt können die Zwischenscheine nur noch unmittelbar bei der „Umtauschstelle für die Kriegsanleihen" in Berlin umgetauscht werden.

Die Zwischenscheine sind mit Verzeichnissen, in die sie nach den Beträgen und innerhalb dieser nach der Nummernfolge geordnet einzutragen sind, während der Vormittagsdienststunden bei den genannten Stellen einzureichen; Formulare zu den Verzeichnissen sind bei allen Reichsbankanstalten erhältlich.

Firmen und Kassen haben die von ihnen eingereichten Zwischenscheine rechts oberhalb der Stücknummer mit ihrem Firmenstempel zu versehen.

Mit dem Umtausch der **Zwischenscheine** für die **4½% Schatzanweisungen der VI. Kriegsanleihe** in die endgültigen Stücke mit Zinsscheinen kann nicht vor dem 10. Dezember begonnen werden; eine besondere Bekanntmachung hierüber folgt Anfang Dezember.

Berlin, im November 1917.

Reichsbank-Direktorium.

Havenstein. v. Grimm.

INHALT.

Seite

IX. **Loewi,** Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung. (Mit 16 Kurven) 131

X. **Schmiedeberg,** Über elastische Verkürzung und aktive Erschlaffung lebender Muskeln 159

XI. **Fröhlich** und **Großmann,** Die Wirkung des Kampfers auf das Strophantin-vergiftete Froschherz. (Mit 3 Figuren und 18 Kurven) . . . 177

XII. **Führer,** Untersuchungen über die periphere Wirkung des Physostigmins. (Mit 9 Kurven) 205

XIII. **Almkvist,** Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers besonders durch den Magen-Darmkanal 221

Verlag von FERDINAND ENKE in Stuttgart

Soeben erschienen:

Kobert, Geh. Rat Prof. Dr. R., Neue Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen für Naturforscher, Ärzte, Apotheker, Medizinalbeamte usw. II. Lex. 8. 1917. Geb. M. 7.—

Arsa-Lecin

Ideales und wohlfeilstes Präparat für Arsen-Eisentherapie.

Lösung von Phosphat-Eiweiß-Eisen mit Glycerinphosphorsäure und 0,01% As 2 O3

Arsen-Lecintabletten } mit Zusatz von
Jod-Lecintabletten } glycerinphosphors. Kalk.

Proben und Literatur von **Dr. E. LAVES, Hannover.**

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Eberswalde bei Berlin**

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

82. Band 5.–6. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

Prof. R. BOEHM in Leipzig, Prof. E. BOSTRÖM in Giessen, Prof. F. A. HOFFMANN in Leipzig, Prof. F. HOFMEISTER in Strassburg i. E., Prof. L. LICHTHEIM in Bern, Prof. H. H. MEYER in Wien, Prof. B. NAUNYN in Baden-Baden, Prof. E. NEUMANN in Königsberg, Prof. F. PENZOLDT in Erlangen, Prof. H. QUINCKE in Frankfurt a. M., Prof. L. RIESS in Berlin, Prof. O. SCHMIEDEBERG in Strassburg, Prof. JUL. SCHREIBER in Königsberg, Prof. H. SCHULZ in Greifswald, Prof. R. THOMA in Heidelberg.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
Prof. emer. der univ. Strassburg in Baden-Baden.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
Professor der Pharmakologie in Strassburg i. E.

82. Band 5.–6. Heft

(Mit 1 Figur 8 Kurven und 2 Tafeln)

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1918

Ausgegeben am 10. Januar 1918

Fonabisit-Dr. Volkmar

Formaldehyd-Natrium bisulfurosum solut. 10 %ig

in zugeschmolzenen Ampullen à 5 ccm

eingeführt in die Praxis durch **Dr. med. Volkmar, Arzt in Wiesbaden.**

Ein Originalkarton à 30 Ampullen Mk. 15.—
Ein Originalkarton à 10 Ampullen Mk. 6.—

Indikation: **Harnsäure-Intoxikationen**, deren Endursache in Störung der Leberfermentation liegt, wie **gichtische Erkrankungen, Herzkrankheiten, Arteriosklerose** (bes. Praesklerose), **Gallensteinkrankheit.**

Anwendungsweise: endovenös, täglich 1 Ampulle von 5 ccm, in leichten Fällen ca. 30 Injektionen, in schweren 50 und mehr.

Weitere Indikation: **Gewisse Infektionskrankheiten** wie **Pneumonie, Puerperalfieber, Scharlach, Erysipel, Malaria** und deren **Nachkrankheiten.**

Anwendungsweise: täglich 2 endovenöse Injektionen à 5 ccm hintereinander oder morgens und abends je 1 Injektion.

Probekartons à 10 Ampullen den Herren Ärzten gratis und franko.

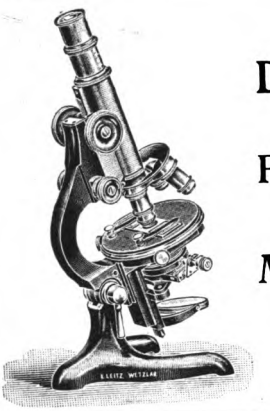
Krewel & Co., G. m. b. H., chem. Fabrik, Köln a. Rh. 4.

Haupt-Detail-Depot für **Berlin und Umgegend: Arcona-Apotheke, Berlin N. 28, Arconaplatz 5**; Fernspr. Amt Norden, Nr. 8711.

Vertreter für **Hamburg: Apotheke E. Niemitz, Georgsplatz,** vis-à-vis Hauptbahnhof.

E. Leitz, Optische Werke, Wetzlar.

Berlin NW. Luisenstraße 45. Frankfurt a. M. Neue Mainzerstraße 24.



Mikroskope
Dunkelfeldkondensoren
Achromate
Fluoritsysteme, Apochromate
Mikrotome
Mikrophotographische- und Projektionsapparate
Prismenfernrohre

Man verlange gratis: Spezialliste 453.

Bekanntmachung.

1. Die **Zwischenscheine** für die **4½% Schatzanweisungen der IV. Kriegsanleihe** können vom

10. Dezember d. Js. ab

in die endgültigen Stücke mit Zinsscheinen umgetauscht werden.

Der Umtausch findet bei der **„Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22,** statt. Außerdem übernehmen sämtliche Reichsbankanstalten mit Kasseneinrichtung bis zum **15. Juli 1918** die kostenfreie Vermittlung des Umtausches. Nach diesem Zeitpunkt können die Zwischenscheine nur noch unmittelbar bei der „Umtauschstelle für die Kriegsanleihen" in Berlin umgetauscht werden.

Die Zwischenscheine sind mit Verzeichnissen, in die sie nach den Beträgen und innerhalb dieser nach der Nummernfolge geordnet einzutragen sind, während der Vormittagsdienststunden bei den genannten Stellen einzureichen; Formulare zu den Verzeichnissen sind bei allen Reichsbankanstalten erhältlich.

Firmen und Kassen haben die von ihnen eingereichten Zwischenscheine rechts oberhalb der Stücknummer mit ihrem Firmenstempel zu versehen.

2. **Der Umtausch der Zwischenscheine** für die **5% Schuldverschreibungen der VI. Kriegsanleihe** findet gemäß unserer Mitte v. M. veröffentlichten Bekanntmachung bereits seit dem

26. November d. Js.

bei der **„Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22,** sowie bei sämtlichen Reichsbankanstalten mit Kasseneinrichtung statt.

Von den Zwischenscheinen für die **I., III., IV.** und **V. Kriegsanleihe** ist eine größere Anzahl noch immer nicht in die endgültigen Stücke mit den bereits seit 1. April 1915, 1. Oktober 1916, 2. Januar, 1. Juli und 1. Oktober d. Js. fällig gewesenen Zinsscheinen umgetauscht worden. Die Inhaber werden aufgefordert, diese Zwischenscheine in ihrem eigenen Interesse möglichst bald bei der **„Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22,** zum Umtausch einzureichen.

Berlin, im Dezember 1917.

Reichsbank-Direktorium.

Havenstein. v. Grimm.

INHALT.

Seite

XIV. **Seyderhelm,** Über die Eigenschaften und Wirkungen des Östrins und seine Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde. Ausgeführt mit Unterstützung der v. Recklinghausen-Stiftung.) (Mit 1 Figur, 8 Kurven und 2 Tafeln) 253

XV. **Straub,** Die Mengen der digitalisartig wirkenden Substanzen im Oleanderblatt und die Art ihres natürlichen Vorkommens (Tannoidfrage). (Nach Versuchen von Frl. cand. med. K. Jaffé) 327

XVI. **Forschbach** und **Schäffer,** Untersuchungen über die Kohlehydratverwertung des normalen und diabetischen Muskels. I. 344

Arsa-Lecin

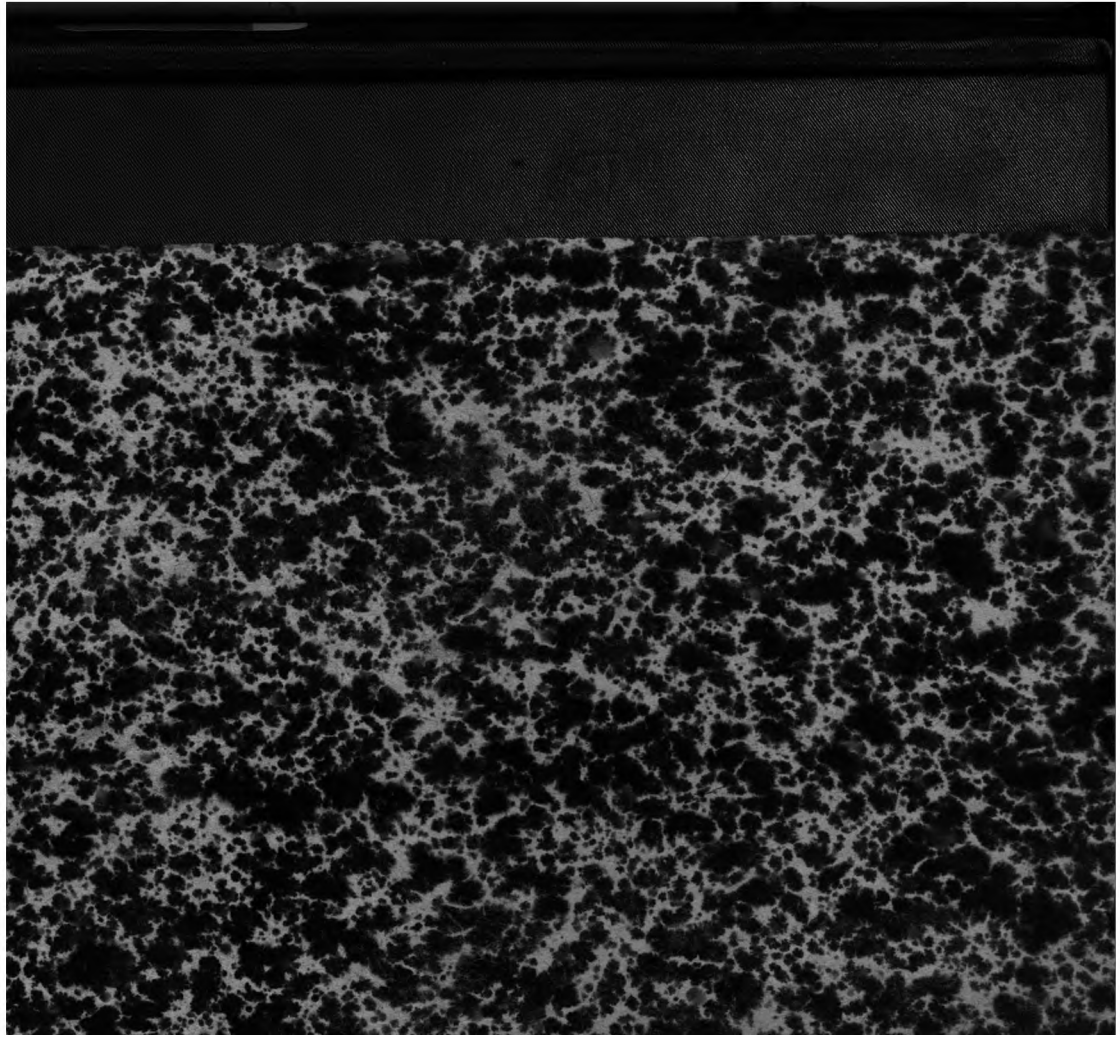
Ideales und wohlfeilstes Präparat für Arsen-Eisentherapie.

Lösung von Phosphat-Eiweiß-Eisen mit Glycerinphosphorsäure und 0,01% As 2 O3

Arsen-Lecintabletten } mit Zusatz von
Jod-Lecintabletten } glycerinphosphors. Kalk.

Proben und Literatur von Dr. E. LAVES, Hannover.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Eberswalde bei Berlin**

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.